

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Hartmut Gerhards

Cyclosporin A und dessen möglicher Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Alessandra Baumgart

aus Leipzig

München 2014

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmut Gerhards

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 08. Februar 2014

**Für
meine Eltern und
meinen geliebten Manuel**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1. Cyclosporin A.....	2
2.1.1. Allgemeines.....	2
2.1.2. Immunologische Grundlagen.....	2
2.1.3. Pharmakologie.....	3
2.2. Cyclosporin-Anwendung am Auge.....	5
2.2.1. Pharmakologie des Auges.....	5
2.2.2. Applikationsmöglichkeiten von Cyclosporin bei Augenerkrankungen	6
2.2.2.1. Systemische Applikation	6
2.2.2.1.1. Wirksamkeit.....	6
2.2.2.1.2. Nebenwirkungen und Probleme	8
2.2.2.2. Topische Applikation.....	9
2.2.2.2.1. Lösungen und Salben.....	9
2.2.2.2.2. Kolloidale Träger	12
2.2.2.2.3. Feste Zubereitungen	15
2.2.2.2.4. Prodrugs.....	15
2.2.2.3. Episklerale Applikation	16
2.2.2.4. Subkonjunktivale Applikation	16
2.2.2.5. Intraokulare Applikation	17
2.2.2.5.1. Intravitreale Injektion	17
2.2.2.5.2. Intraokulare Implantate.....	18
2.2.3. Weitere immunsuppressive Wirkstoffe zur Anwendung bei Augenerkrankungen	20
2.2.4. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge beim Menschen.....	22
2.2.4.1. Systemisches CsA	22
2.2.4.2. Topisches CsA.....	23

2.2.5. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge bei Hund und Katze.....	23
2.2.5.1. Anwendung bei nicht ophthalmologischen Erkrankungen.....	23
2.2.5.2. Anwendung bei Erkrankungen des Auges	24
2.2.5.2.1. Keratokonjunktivitis sicca	24
2.2.5.2.2. Immunmedierte Keratitis und Konjunktivitis	25
2.2.5.2.3. Uveitis.....	26
2.2.6. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge beim Pferd.....	26
2.2.6.1. Immunmedierte Keratitis	26
2.2.6.2. Keratouveitis	27
2.2.6.3. Bullöse Keratopathie.....	28
2.2.6.4. Keratokonjunktivitis sicca (KCS)	28
2.2.6.5. Anteriore subepitheliale Zysten der Linse	28
2.2.6.6. Weitere Anwendungsgebiete	29
2.3. Equine rezidivierende Uveitis.....	29
2.3.1 Ätiologie und Pathogenese.....	29
2.3.1.1. Leptospireninfektion.....	29
2.3.1.2. Autoimmunkrankheit	32
2.3.2. Tigerschecken-Uveitis	34
2.3.2.1. Vorkommen und klinische Symptome.....	34
2.3.2.2. Ätiologie	35
2.3.3. Therapie	37
2.3.3.1. Konservative Therapie	37
2.3.3.2. Vitrektomie	38
2.3.3.3. Cyclosporin-Implantat	39
2.3.3.3.1. Intravitreales CsA-Implantat	39
2.3.3.3.2. Suprachoroidales CsA-Implantat.....	41
2.3.3.4. Therapie der Tigerschecken-Uveitis	45
3. Material und Methoden.....	46

3.1. Patientengut.....	46
3.2. Ophthalmologische Untersuchung	46
3.3. Leptospirenuntersuchung.....	47
3.4. Einteilung der Verlaufsform der Uveitis	48
3.5. Einteilung der Schecken	49
3.5.1. Einteilung der Gruppen nach Erkrankung.....	49
3.5.2. Einteilung der Gruppen nach Farbe.....	49
3.6. Statistische Auswertung.....	49
4. Ergebnisse	51
4.1. Beschreibung der Stichprobe.....	51
4.2. Rasse.....	53
4.3. Farbe.....	55
4.4. Alter.....	56
4.5. Geschlecht	59
4.6. Betroffenes Auge	60
4.7. Verlauf der Uveitis.....	63
4.8. Leptospirenbefund	66
4.9. Untersuchungsbefunde	71
4.9.1. Hornhautdefekt/-ulcus	73
4.9.2. Hornhauttrübung/-narbe	73
4.9.3 Veränderung der vorderen Augenkammer	73
4.9.4. Veränderungen der Iris.....	73
4.9.5. Vordere Synechie	74
4.9.6. Hintere Synechie	74
4.9.7. Linsen(sub)luxation	74
4.9.8. Fokale Katarakt	74
4.9.9. Diffuse Katarakt.....	75
4.9.10. Glaskörperveränderungen	76

4.9.11. Retinaveränderungen und Retinaablösung	76
4.9.12. Glaukom	76
4.9.13. Phthisis bulbi und Bulbusatrophie.....	76
4.9.14. Zusammengefasste Tigerscheckengruppe.....	77
4.10. Genauere Betrachtung der Schecken	78
4.10.1. Erkrankungen der Schecken	78
4.10.2. Farbe der Tigerschecken.....	79
4.11. Erblindungsrisiko.....	80
5. Diskussion	83
5.1. Rasse.....	83
5.2. Farbe.....	84
5.3. Geschlecht	87
5.4. Alter.....	87
5.5. Betroffene Augen	88
5.6. Verlaufsform der Uveitis	89
5.7. Leptospirenergebnis.....	90
5.8. Untersuchungsbefunde	91
5.9. Erblindungsrisiko.....	92
5.10. Cyclosporin A Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis	93
6. Zusammenfassung.....	99
7. Summary	101
8. Literaturverzeichnis	103
9. Anhang	124
9.1. Abbildungsverzeichnis	124
9.2. Tabellenverzeichnis	125
10. Danksagung.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
cRALBP	cellular retinaldehyde-binding protein
CsA	Cyclosporin A
DNA	desoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure
ELA	Equine Leukocyte Antigen
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur
ERG	Elektroretinogramm
ERU	Equine rezidivierende Uveitis
FDA	Food and Drug Administration
FHV-1	felines Herpesvirus-1
FKBP-12	FK-binding protein-12
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSA	Humanes Serum-Albumin
HLA	Human Leukocyte Antigen
IBD	Inflammatory bowel disease
IFN-γ	Interferon Gamma
IL	Interleukin
IMMK	Immunmedierte Keratitis
IRBP	Interphotoreceptor retinoid-binding protein
KCS	Keratokonjunktivitis sicca
KSC	Keratitis superficialis chronica
LPS	Lipopolysaccharid
MAR	Mikroagglutinationsreaktion
MHC	Major histocompatibility complex
MPEG-hexPLA	methoxy-poly (ethylene glycol)-hexylsubstituted poly (lactide)

mTOR	mammalian target of rapamycin
NaCl	Natriumchlorid
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs; nichtsteroidale Antiphlogistika
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLGA	D,L-lactide/glycolide copolymer
RIA	Radioimmunoassay
S-Ag	S-Antigen
STT	Schirmer-Tränen-Test
TGF	Transforming growth factor
TH	T-Helferzelle
TRPM1	Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily M, Member 1

1. Einleitung

Cyclosporin A, ein cyclisches Undecapeptid, das ursprünglich aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wurde, wird aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts in der Transplantationsmedizin eingesetzt und hat seit Mitte der 80er Jahre auch Eingang in die Ophthalmologie gefunden (Stähelin, 1996).

In der veterinärmedizinischen Ophthalmologie wird es seit Ende der 90er Jahre zur Therapie der Equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) erforscht und soll dabei wiederkehrende Entzündungsschübe verhindern (Gilger et al., 2000b). Aber vor allem in Europa belegen Forschungen, dass die ERU zu ca. 78% (Wiehen, 2012) durch eine intraokulare Infektion mit Leptospiren verursacht wird. Für diese Form der ERU ist die Vitrektomie eine wirkungsvollere Therapiemöglichkeit, da durch diese die Leptospiren, als auslösende Ursache, aus dem Auge weitestgehend entfernt werden und nicht nur die Immunreaktion, die zu wiederkehrenden Entzündungen führt, unterdrückt wird (Wollanke et al., 2004).

In der Literatur wird immer wieder herausgestellt, dass die Rasse der Appaloosas besonders schwer und häufig von der ERU betroffen ist, wobei viel seltener Leptospiren als Ursache für die Erkrankung nachgewiesen werden können (Dwyer et al., 1995; Gilger und Deeg, 2011; Wiehen, 2012). Gleiches soll auch für Knabstrupper und andere Pferde mit Tigerscheckung gelten (Gerhards, 2012). Für diese Pferde wäre ein Cyclosporin A-Implantat somit die sinnvollere Therapie, da durch eine Vitrektomie viel seltener eine Schubfreiheit zu erreichen ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Anwendung von Cyclosporin A bei Augenerkrankungen des Pferdes zu geben. Außerdem wird auf die problematische Entwicklung Cyclosporin A-haltiger Präparationen für die ophthalmologische Anwendung eingegangen und es werden Anwendungsgebiete in der Human- und Kleintierophthalmologie aufgezeigt. Eine retrospektive Auswertung der an der Klinik für Pferde der LMU München wegen Uveitis vorgestellten Pferde soll Besonderheiten dieser Erkrankung bei Appaloosas, Knabstruppen und anderen Tigerschecken herausstellen und prüfen, ob der Einsatz eines Cyclosporin A-Implantats bei diesen Pferden sinnvoll ist.

2. Literaturübersicht

2.1. Cyclosporin A

2.1.1. Allgemeines

Cyclosporin A (CsA) ist ein lipophiles, aus 11 Aminosäuren bestehendes zyklisches Polypeptid, das 1969/1970 aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wurde. Anfangs fiel CsA wegen seiner antimykotischen Wirkung auf, doch schon 1972 entdeckte Jean Borel seine immunsuppressive Eigenschaft. Daraufhin wurde es v. a. in der Transplantationsmedizin zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen verwendet. CsA hemmt selektiv T-Zellen ohne dabei zytotoxisch zu wirken (Gilger und Allen, 1998; Nussenblatt und Palestine, 1986; Stähelin, 1996).

2.1.2. Immunologische Grundlagen

Das Immunsystem kann in das angeborene und das erworbene Immunsystem eingeteilt werden. Im Weiteren wird nur auf das erworbene Immunsystem eingegangen, da es für die folgenden pharmakologischen und pathologischen Überlegungen relevant ist.

Das erworbene Immunsystem wird durch die Lymphozyten repräsentiert, die in B- und T-Zellen eingeteilt werden können. Außerdem wird noch zwischen CD4⁺ T-Helferzellen und CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen unterschieden. Jeder Lymphozyt trägt individuelle, spezifische Antigen (Ag)-Rezeptoren (Göbel und Kaspers, 2005). Außerdem gibt es noch CD4⁺ regulatorische T-Zellen (T_{reg}), früher T-Suppressorzellen genannt, die eine überschießende Immunreaktion und Autoimmunreaktionen unterdrücken (Fehervari und Sakaguchi, 2007).

Die Lymphozyten rezirkulieren ständig von den Lymphbahnen der Körperperipherie zu den zentralen lymphoiden Organen, wie Milz und Lymphknoten. Wenn ein Lymphozyt in der Peripherie ein passendes Antigen erkennt, wandert er in die zentralen lymphoiden Organe und verlässt dort die Zirkulation. Nun kommt es zur Aktivierung, Proliferation und Reifung der Ag-spezifischen Lymphozyten (afferenter Weg des Immunsystems = Induktionsphase), die dann wieder in die Blutbahn zurückkehren und Effektorzellfunktionen ausüben oder zu Gedächtniszellen werden, die bei einem erneuten Kontakt mit dem selben Antigen zu einer sehr schnellen Immunantwort führen (efferenter Weg des Immunsystems) (Czitrom, 1996).

Am Beispiel der im Folgenden relevanten CD4⁺-T-Helferzellen (TH) läuft die Immunantwort wie folgt ab. CD4⁺-TH erkennen die auf Ag-präsentierenden Zellen vorhandenen MHC-II (major-histocompatibility-complex) Moleküle, die phagozytierte oder endozytierte Antigene tragen, mit ihrem T-Zellrezeptor und werden dadurch und durch gleichzeitig ausgeschüttete Zytokine stimuliert. Darauf differenzieren sie entweder zu T-Helfer-1-Zellen, die IFN- γ bilden und damit unter anderem zytotoxische T-Zellen stimulieren, oder zu T-Helfer-2-Zellen, die vor allem IL-4 und IL-13 bilden und damit die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen mit ihrer folgenden Antikörperproduktion fördern. Außerdem schütten aktivierte TH auch noch IL-2 aus, das vor allem autokrin wirkt und durch Bindung an den IL-2-Rezeptor auf TH zu deren Proliferation führt (Göbel und Kaspers, 2005). IL-2 induziert aber auch zusammen mit TGF- β (Transforming-Growth-Factor β) die Bildung regulatorischer T-Zellen, die die Immunantwort regulieren und eine überschießende Reaktion verhindern (Sharma et al., 2011).

Neben diesen induzierten regulatorischen T-Zellen gibt es auch im Thymus gebildete regulatorische T-Zellen, die autoreaktive T-Zellen unterdrücken (Sharma et al., 2011). Dies geschieht entweder durch direkten Zellkontakt oder durch Ausschüttung immunsuppressiver Zytokine, wie IL-10 und TGF- β (Göbel und Kaspers, 2005).

2.1.3. Pharmakologie

Die Hauptwirkung von CsA ist die Hemmung der Interleukin-abhängigen Aktivierung von T-Zellen. Nachdem CsA ins Zytoplasma der T-Zelle gelangt ist, bindet es an das Protein Cyclophilin A, eine Prolin-cis-trans-Isomerase, ein Enzym, das an der Faltung von Proteinen beteiligt ist. Dieser Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex hemmt die Calcium-abhängige Proteinphosphatase Calcineurin, die normalerweise bei einer Erhöhung der Calciumkonzentration im Zytoplasma - ausgelöst durch Bindung von Antigen an den T-Zell-Rezeptor auf der Zelloberfläche - zwei Phosphatgruppen vom NFAT (=nuclear factor of activated T-cells) abspaltet. Der Transkriptionsfaktor NFAT gelangt durch diese Dephosphorylierung in den Zellkern, wo er die Genexpression für Interleukine (IL-2, IL-6), IFN- γ sowie für Interleukinrezeptoren induziert. Durch Hemmung von Calcineurin unterdrückt CsA also die Interleukinproduktion, was die Lymphozytenproliferation, Differenzierung zu T-Effektorzellen und Aktivierung von T-Helfer-Zellen vermindert (Forth, 2005; Frey, 2010; Herdegen, 2008; Löscher, 2010; Mutschler, 2008). Auch die T-Helferzell-abhängige Proliferation von B-Lymphozyten

und deren Antikörper-Produktion, sowie die Antigen-Präsentation durch Monozyten/Makrophagen werden durch CsA gehemmt. Außerdem soll CsA zur Aktivierung von regulatorischen T-Zellen führen (Belin et al., 1990).

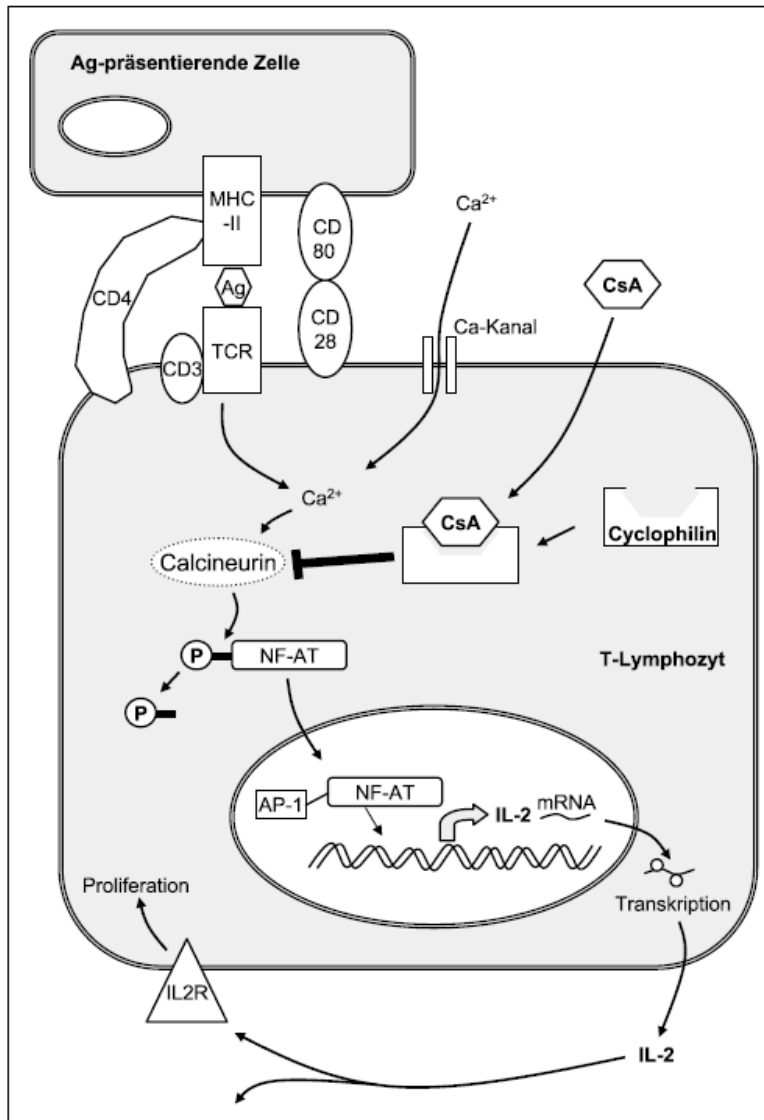


Abb. 1 Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Cyclosporin A (CsA). Aus: Linek et al., 2007, mit freundlicher Genehmigung des Schattauer Verlags.

Der Calcineurin-NFAT-Signalweg kommt auch noch in anderen Zellen, wie Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, wo er die Chemokin- und Zytokinproduktion beeinflusst, sowie in Antigen-präsentierenden Zellen vor. Außerdem wurde er in Skelett- und Herzmuskelzellen, in denen er Wachstum und Funktion beeinflusst, in epidermalen Keratinozyten und in Retinoblastomzellen nachgewiesen. CsA wirkt in therapeutischen Konzentrationen aber dennoch sehr selektiv auf T-Zellen, da Calcineurin in anderen Zellen in viel höheren

Konzentrationen vorkommt und somit die zur Therapie verwendete CsA-Konzentration nicht ausreicht, um dieses vollständig zu hemmen (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009; Frey, 2010).

Cyclophilin D, ein Immunophilin wie Cyclophilin A, ist an der Auslösung der Apoptose beteiligt. Bei Zellstress oder -schaden kommt es zur Öffnung mitochondrialer Poren, wodurch Enzyme, wie Nukleasen und Proteinase-Aktivatoren, ins Zytoplasma freigesetzt werden und zum Abbau der Zelle führen. Der Cyclosporin-Cyclophilin D-Komplex bindet an diese Poren und verhindert ihre Öffnung, wodurch die Apoptose gehemmt wird (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009).

2.2. Cyclosporin-Anwendung am Auge

2.2.1. Pharmakologie des Auges

Bei der Arzneimittelanwendung am Auge sind einige grundlegende Besonderheiten dieses Organs zu berücksichtigen.

Das Auge muss Fremdkörper und reizende Substanzen möglichst schnell entfernen, um die Transparenz und Sehfähigkeit zu erhalten. Dafür wurden einige Schutzmechanismen entwickelt. Die Kornea ist eine höchst selektive Barriere, durch die nur wenige Substanzen aktiv oder passiv transportiert werden können (Macha und Mitra, 2003). Das Korneaepithel ist durch den hohen Anteil von Zellen (90% der gesamten Korneazellen) mit ihren Zellwänden aus Phospholipiden stark lipophil. Es stellt also eine große Barriere für hydrophile Stoffe dar. Das Korneastroma dagegen besteht zum Großteil aus Kollagenfibrillen, die sehr viel Wasser gebunden haben, ist daher hydrophil und stellt somit eine effektive Barriere für lipophile Substanzen (wie CsA) dar (Gunda et al., 2008). Die Tränenproduktion führt zur Verdünnung und zum Auswaschen von Fremdstoffen, die dann über die tränenableitenden Wege drainiert werden. Etwa 90% der am Auge angewendeten Arzneimittel werden durch die Tränen beseitigt (Gunda et al., 2008). Außerdem nimmt die Konjunktiva mit ihrer großen Oberfläche viele Stoffe auf, was zu einer Umverteilung dieser in den systemischen Kreislauf führt (Macha und Mitra, 2003).

Auch systemisch angewandte Arzneimittel können nicht ohne weiteres ins Innere des Auges gelangen. Die sogenannte Blut-Augen-Schranke verhindert, ähnlich wie die Blut-Hirn-Schranke, das Eindringen schädigender Substanzen aus dem Blut ins Auge. Sie besteht aus zwei Komponenten, der Blut-Retina-Schranke und der Blut-

Kammerwasser-Schranke, die durch sehr feste tight-junctions zwischen den Retinaepithelzellen und Endothelzellen der Retinagefäße beziehungsweise der inneren unpigmentierten Schicht des Ziliarkörperepithels und den Endothelzellen der Ziliarkörpergefäße repräsentiert werden (Cunha-Vaz, 1997).

2.2.2. Applikationsmöglichkeiten von Cyclosporin bei Augenerkrankungen

2.2.2.1. Systemische Applikation

2.2.2.1.1. Wirksamkeit

Zur Therapie von Augenerkrankungen wurde als erstes die systemische Gabe von CsA, oral oder als Injektion, in Tierversuchen erprobt.

Die orale Gabe von CsA an Kaninchen führte zu keinen nachweisbaren Konzentrationen in Augengeweben mittels Radioimmunoassay (RIA). Erst nach Induktion einer schweren Panuveitis durch intraokulare Injektion von bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS), war in allen Augengeweben, besonders im Kammerwasser und in der Chorioretina, CsA nachweisbar. Dies wurde auf einen Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke zurückgeführt, wodurch CsA diese Barriere leichter überwinden konnte (Benezra und Maftzir, 1990).

In anderen Studien wurde nicht nur die CsA-Konzentration, sondern auch dessen Effektivität zur Verhinderung beziehungsweise Therapie induzierter Uveitiden erforscht. Nussenblatt et al. (1982) induzierten bei Ratten eine autoimmune Uveitis durch Immunisierung mit retinalem S-Antigen (S-Ag) und fanden heraus, dass CsA in allen Dosierungen (10/20/40 mg/kg) die Entstehung einer Uveitis effektiv verhindert, wenn es ab dem Tag der Immunisierung gegeben wird. Dagegen konnte bei verzögerter Gabe (ab dem 7. Tag nach Immunisierung) nur noch mit hohen Dosierungen (20/40 mg/kg) eine Uveitis teilweise (bei 20 mg/kg) beziehungsweise komplett (bei 40 mg/kg) verhindert werden. Dies bestätigte sich auch in anderen Versuchen (Mochizuki et al., 1985). Jedoch konnten auch bei behandelten Tieren mehrere Wochen nach Therapieende histologische Veränderungen am Auge festgestellt werden. Nussenblatt et al. (1982) führten das darauf zurück, dass CsA keine anhaltende Wirkung besitzt und nach Absetzen die Immunreaktion nicht mehr verhindert.

Ähnliche Beobachtungen machten auch Fujino et al. (1988). Jedoch fanden sie heraus, dass CsA, wenn es am Tag der Immunisierung mit retinalem S-Ag gegeben wird, zur Bildung von spezifischen regulatorischen T-Zellen führt, die bei einer zweiten Immunisierung mit dem selben Antigen, auch ohne CsA-Gabe, die Entwicklung einer Uveitis weitgehend verhindern können. Diese spezifischen regulatorischen T-Zellen konnten sogar auf bisher unbehandelte Ratten übertragen werden und auch bei diesen eine Uveitis unterdrücken. Wenn die zweite Immunisierung allerdings mit einem anderen Antigen der Retina (IRBP= interphotoreceptor-retinoid-binding-protein) durchgeführt wurde, entwickelten die Ratten eine schwere Uveitis. Damit konnte gezeigt werden, dass die während der ersten Immunisierung gebildeten Suppressorzellen höchst spezifisch für nur ein Antigen sind (Fujino et al., 1988).

In einem weiteren Versuch konnte orales CsA in einer Dosis von 20 mg/kg die Entwicklung einer Uveitis nach intravitrealer Injektion von humanem Serumalbumin (HSA) bei Kaninchen jedoch kaum verhindern. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass CsA nicht direkt im Auge auf den afferenten Weg des Immunsystems einwirken und somit die Phase der Antigenerkennung nicht beeinflussen konnte (Kaswan und Kaplan, 1988). Dies steht auch im Einklang mit den oben erwähnten Untersuchungen, bei denen bei spätem Therapiebeginn, also wenn der afferente Weg schon abgelaufen war, nur noch mit hohen Dosen (40 mg/kg) eine Uveitis verhindert werden konnte (Mochizuki et al., 1985; Nussenblatt et al., 1982). Jedoch ist zu bedenken, dass diese Untersuchungen nicht ganz vergleichbar sind, da Kaswan und Kaplan (1988) Kaninchen statt Ratten benutzten und HSA intravitreal statt S-Ag subkutan verwendeten. In den Untersuchungen von Kaswan und Kaplan (1988) konnte CsA auf den afferenten Weg wegen der räumlichen Trennung (Ag im Auge, CsA im Blut), bei den anderen beiden Autoren jedoch durch den zeitlichen Abstand zwischen Immunisierung und Therapiebeginn, nicht wirken. Zur Beeinflussung des afferenten Weges der Ag-Erkennung sind viel geringere CsA-Konzentrationen nötig, als für den efferenten Weg der T-Zell-Proliferation und Lymphokin-Produktion. Daher ist CsA viel weniger effektiv, wenn es erst nach der Ag-Erkennung gegeben wird (Belin et al., 1990).

Da CsA in Tierversuchen zur Uveitistherapie geeignet war, wird es auch in der Humanmedizin oral zur Therapie der Uveitis verabreicht. Bei fünf Patienten mit

Behçet Krankheit, einer Immunkrankheit, die auch mit Uveitis einhergeht, wurde die CsA-Konzentration im Blut und Kammerwasser nach zweiwöchiger low-dose Therapie (3-5 mg/kg/Tag) untersucht. Eine CsA-Kammerwasserkonzentration von 41 ng/ml wird als klinisch ausreichend zur Entzündungskontrolle angesehen, jedoch muss nach Absetzen von CsA mit Rezidiven gerechnet werden (Tabbara et al., 1988). Auf die Wirksamkeit von CsA zur Uveitistherapie wird in Kapitel 2.2.4.1. noch genauer eingegangen.

2.2.2.1.2. Nebenwirkungen und Probleme

Der große Nachteil der systemischen Applikation von CsA sind die häufigen und zum Teil schweren Nebenwirkungen. Am häufigsten treten bei der Anwendung von CsA in therapeutischen Dosen beim Menschen reversible Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der Kreatininkonzentration im Blut auf. Daher sollte die Dosis reduziert werden, wenn die Kreatininkonzentration den Ausgangswert vor Therapiebeginn um 30% übersteigt. Jedoch konnten histologische Nierenveränderungen, allen voran eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, auch schon bei niedriger CsA-Dosis (2,5-5 mg/kg/Tag) festgestellt werden. Diese interstitielle Fibrose korreliert negativ mit der Kreatinin-Clearance (Zachariae et al., 1992). Andere häufige Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen, Neurotoxizität (Krämpfe, Parästhesien, Tremor, mentale Störungen), Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Übelkeit/Erbrechen, und vor allem bei längerer Anwendung Hypertonie, Ödeme, Fettstoffwechselstörungen, Hyperglykämie (Diabetes mellitus), verminderte Infektabwehr und möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Tumoren (lymphoproliferative Erkrankungen) (Forth, 2005; Frey, 2010; Herdeggen, 2008; Mutschler, 2008; Schmidt, 2007).

Aufgrund dieser häufigen Nebenwirkungen und aber auch wegen der sehr variablen Bioverfügbarkeit von CsA, ist eine regelmäßige Kontrolle der CsA-Wirkstoffspiegel, sowie der Kreatinin-Konzentration notwendig. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt nur etwa bei 35% (20-50%), wobei 30% davon schon bei der 1. Leberpassage metabolisiert werden. Als therapeutische Talspiegel im Vollblut werden 100-200 ng/ml angesehen (Forth, 2005; Mutschler, 2008).

Bei Hund und Katze spielen Nierenfunktionsstörungen durch CsA, im Gegensatz zum Menschen, praktisch keine Rolle. Auch bei extrem hohen Dosen (45 mg/kg/Tag), die über ein Jahr lang gegeben wurden, konnten bei Hunden keine

Veränderungen der Nierenfunktion festgestellt werden (Aicher et al., 1998; Ouisuwan und Buranakarl, 2005). Auch Hepatotoxizität und Knochenmarksuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit treten bei Hund und Katze nur bei extrem hohen CsA-Konzentrationen (> 3000 mg/ml) auf. Bei diesen Tierarten kommen als Nebenwirkung am häufigsten vorübergehendes Erbrechen und Durchfall vor. Seltener treten Anorexie, Gingivahyperplasie, Papillomatose, Hypertrichose, Schwellung der Ohrmuscheln, Hypertonie, Muskelschwäche- und krämpfe, Lymphadenopathie, Lethargie, Reproduktionsstörungen und Hyperglykämie bis zu einem manifesten Diabetes mellitus auf. Bei Langzeitanwendung besteht auch bei Hund und Katze ein erhöhtes Tumorrisiko insbesondere für Lymphome (Kirsch et al., 2013; Linek et al., 2007; Löscher, 2010).

Die orale Bioverfügbarkeit beim Tier ist wie beim Menschen sehr variabel und recht niedrig und liegt beim Hund zwischen 23 und 45%. Bei gleichzeitiger Fütterung ist sie noch weiter reduziert. Angestrebte therapeutische Wirkstoffspiegel liegen zwischen 100-500 ng/ml beim Hund beziehungsweise 250-500 ng/ml bei der Katze (Löscher, 2010).

2.2.2.2. Topische Applikation

Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen bei systemischer Anwendung von CsA wurde schon früh eine lokale Therapie von Augenerkrankungen erforscht.

2.2.2.2.1. Lösungen und Salben

Da CsA ein sehr lipophiler Stoff ist, also in Wasser praktisch unlöslich ist, wurden die ersten Augentropfen auf Ölbasis hergestellt. Dazu dienten unter anderem Oliven-, Rizinus- und Maiskeimöl. Nach Eingabe der Augentropfen trennt sich CsA vom Öl und geht ins Gewebe der Augenoberfläche über (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009).

In mehreren Tierversuchsreihen an Kaninchen wurde die Penetration von CsA in die verschiedenen Augenschichten und -gewebe untersucht. Dabei konnte stets eine hohe CsA-Konzentration in der Kornea, der Konjunktiva, der Sklera und der Tränendrüse gefunden werden. In der Iris, dem Ziliarkörper und dem Kammerwasser dagegen waren immer nur noch geringe Konzentrationen messbar, die meist unter der therapeutischen Konzentration (50-300 ng/ml (Nussenblatt et al., 1985)) lagen. Nur Kaswan (1988) fand in der Iris und im Ziliarkörper niedrige therapeutische Konzentrationen (50-200 ng/g) über 24 Stunden. So gut wie kein CsA konnte in den

hinteren Augenabschnitten, wie dem Glaskörper und der Retina gefunden werden (Acheampong et al., 1999; Benezra und Maftzir, 1990; Kaswan, 1988; Mosteller et al., 1985; Wiederholt et al., 1986). Die sehr geringen Konzentrationen im Inneren des Auges lassen darauf schließen, dass CsA die Kornea kaum penetrieren kann. Die messbaren Konzentrationen werden eher auf die systemische Absorption von CsA über die perilimbale Gefäße der Konjunktiva und Sklera und eine anschließende Umverteilung in die Gewebe des Auges zurückgeführt. Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass auch im kontralateralen unbehandelten Auge CsA intraokular in ähnlicher Konzentration nachweisbar ist (Acheampong et al., 1999; Mosteller et al., 1985). Diese systemische CsA-Absorption führt aber dennoch zu nur sehr geringen Serumspiegeln, so dass die gefürchteten Nebenwirkungen (v. a. Nephrotoxizität) nicht zu erwarten sind (Mosteller et al., 1985).

Bei genauerer Untersuchung der CsA-Konzentration in der Kornea konnte eine Anreicherung vor allem im Epithel festgestellt werden. Für CsA als lipophile Substanz stellt das sehr hydrophile Stroma der Kornea eine effektive Barriere dar, die kaum durchdrungen werden kann (Wiederholt et al., 1986). Auch wurde festgestellt, dass in der Kornea über einen langen Zeitraum (96 Stunden) eine sehr hohe CsA-Konzentration nachweisbar ist, während die Konzentrationen in anderen Geweben über kurze Zeit (24 Stunden) absinken. CsA akkumuliert im lipophilen Korneaepithel, das als Reservoir für CsA dient und dieses dann kontinuierlich wieder abgibt (Acheampong et al., 1999; Wiederholt et al., 1986).

Die vorher angeführten Untersuchungen wurden alle an gesunden Augen durchgeführt. Bei schwerer Uveitis ist dagegen eine deutliche CsA-Konzentration in der Iris und im Kammerwasser der Kaninchenaugen messbar, jedoch auch hier nicht im Glaskörper und der Chorioretina. Da bei schwerer Panuveitis die Kornea durch Ödematisierung und Defekte geschädigt ist, kann CsA diese viel leichter penetrieren. Die hinteren Augensegmente werden jedoch durch den entgegengesetzten Kammerwasserfluss und die systemische Reabsorption über den Kammerwinkel nicht erreicht. Zusätzlich erfüllt die Linse die Funktion einer Barriere. Auf Grundlage dieser Untersuchung wurde gefolgert, dass topisch appliziertes CsA für die Uveitistherapie nicht geeignet ist (Benezra und Maftzir, 1990).

Allerdings konnte in Studien zur Wirksamkeit von CsA in Öl-Tropfen zur Therapie der Uveitis in Tierversuchen an Ratten gezeigt werden, dass die induzierte Entzündung

bei mehrmals täglicher Applikation von 2%-CsA-Tropfen an verhindert werden kann. Jedoch waren dabei auch sehr hohe CsA-Konzentrationen im Blut messbar, die im therapeutischen Bereich lagen. Somit ist die Verhinderung der Uveitis nur möglich, wenn CsA in ausreichender Konzentration absorbiert wird und somit eine systemische Wirkung entfaltet. Bei 0,2 bzw. 0,5%igen CsA-Tropfen konnte die Uveitis nicht verhindert werden (Nussenblatt et al., 1985). Auch in den Untersuchungen von Palestine et al. (1986) konnten 2%-CsA-Tropfen eine Uveitis nicht effektiv verhindern. Die CsA-Konzentration im Glaskörper lag bei nur 2,2 ng/ml, also weit unter der therapeutischen Konzentration (Palestine et al., 1986).

In anderen Studien dagegen wurde die Verhinderung der Uveitis auf eine Wirkung im Auge zurückgeführt, da schon mit sehr niedrigen Konzentrationen von 5-100 ng/ml, die mit topischer Applikation zu erreichen sind, eine Aktivierung von T-Zellen zur Lymphokinfreisetzung unterdrückt werden könne (Kaswan et al., 1988). Kaswan et al. (1988) errechneten die durch die 2%-CsA-Tropfen applizierte Tagesdosis mit 0,4 mg/kg/Tag, verglichen diese mit der immunsuppressiven Dosis bei Kaninchen, die bei 25 mg/kg/Tag liegen soll, und kamen zu dem Schluss, dass die Uveitisunterdrückung nicht durch eine systemische CsA-Wirkung herbeigeführt wird, sondern durch Hemmung des afferenten Schenkels des Immunsystems (Ag-Erkennung). Da bei beidseitiger CsA-Anwendung eine beidseits induzierte Uveitis verhindert werden kann, bei einseitiger CsA-Anwendung jedoch nicht, weil CsA dann nur auf den efferenten, aber nicht auf den afferenten Weg im unbehandelten Auge wirken kann, konnte die Hauptwirkung von CsA auf den afferenten Schenkel im Auge eingegrenzt werden (Kaswan und Kaplan, 1988).

Ölige Augentropfen bzw. Salben haben jedoch den Nachteil, dass sie das Auge stark reizen, was bei ihrer Anwendung zu Brennen, Stechen, Rötung und sogar zu einer epithelialen Keratitis führen kann (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009). Außerdem führt diese Reizung zu einer vermehrten Tränenproduktion und damit zu einer schnelleren Beseitigung der Tropfen von der Augenoberfläche, wodurch die Bioverfügbarkeit von CsA deutlich gesenkt wird (Yenice et al., 2008). Deswegen wurde versucht, wässrige CsA-Lösungen mit einer besseren Verträglichkeit für die Anwendung am Auge und aber auch einer besseren Penetration der Kornea herzustellen.

Dabei wurde CsA mit dem zyklischen Oligosaccharid α -Cyclodextrin kombiniert. α -Cyclodextrin besitzt einen lipophilen Kern und eine hydrophile äußere Schicht. CsA wird in den lipophilen Kern eingelagert und damit die Wasserlöslichkeit über 100-fach erhöht (Kanai et al., 1989). Dadurch wird der Transport von CsA durch die wässrige und Mucinschicht des präkornealen Tränenfilms verbessert (Bertelmann und Pleyer, 2004). Andererseits ist aber die Absorption von CsA an die Kornea begrenzt durch die Freisetzungsrates aus dem CsA-Cyclodextrinkomplex (Lee und Robinson, 2003). In Wirksamkeitsstudien an Kaninchen konnte gezeigt werden, dass 0,075% CsA-Cyclodextrin zur Therapie einer Uveitis anterior genauso gut wirkt, wie 0,02% Fluoromethalon, aber ohne die häufigen Nebenwirkungen von Glukokorticoiden (Katarakt, Glaukom, verzögerte Heilung von Korneadefekten) zu besitzen. Bei einer Uveitis posterior ergaben sich dagegen keine Unterschiede zu unbehandelten Augen. Daher erachten die Autoren den Einsatz von CsA-Cyclodextrin nur bei einer vorderen Uveitis, wie einer Keratouveitis, Sklerouveitis, milder Iridocyclitis und Uveitis mit Infektion, als sinnvoll (Sasamoto et al., 1991).

Eine andere Möglichkeit das Durchdringen von CsA durch die Kornea zu erhöhen, ist der Einsatz von Penetrations-Verstärkern. Diese modifizieren das Korneaepithel, erhöhen die Löslichkeit von CsA oder tragen eine positive Ladung, wodurch sich die Benetzungsfähigkeit der Kornea verbessert und sie leichter durch die negativ geladene Kornea penetrieren (Lallemand et al., 2003; Lee und Robinson, 2003). So konnten Benzalkoniumchlorid und Chremophor EL die Flussrate von CsA durch die menschliche Kornea signifikant erhöhen, indem sie CsA emulgieren und damit das Durchdringen des hydrophilen Stromas verbessern (van der Bijl et al., 2001). Ihr Einsatz wird aber durch die schlechte Verträglichkeit (Zerstörung der oberen Korneaepithelschichten) begrenzt (Lallemand et al., 2003).

2.2.2.2. Kolloidale Träger

Kolloidale Träger, zu denen Micellen, Emulsionen, Nanopartikel, Nanokapseln und Liposomen gehören, sind kleine Partikel mit einem Durchmesser von 100-400 nm, die von den Korneaepithelzellen durch Endozytose aufgenommen werden und dann den Wirkstoff an die umliegende Umgebung abgeben (Lallemand et al., 2003).

Es wurde gezeigt, dass Micellen aus MPEG-hexPLA (methoxy-poly(ethylene glycol)-hexylsubstituted poly(lactide)) eine hohe Kapazität zur Aufnahme von CsA haben und zu sehr hohen CsA-Konzentrationen in der Kornea führen, wobei die Micellen

v. a. im Korneaepithel und -endothel zu finden waren. Darüber hinaus wurde auch eine gute Verträglichkeit bei der Anwendung an Kaninchenaugen nachgewiesen. Sogar im Ziliarkörper, im Kammerwasser und im Glaskörper waren noch CsA-Konzentrationen bei Ratten messbar, die über der therapeutisch notwendigen Konzentration von 50-300 ng/ml lagen. Die Abstoßung von Korneatransplantaten konnte durch Anwendung dieser CsA-Micellen von 75% auf 27% gesenkt werden. Durch die hohen intraokularen CsA-Konzentrationen ist eventuell auch ein Einsatz bei anderen Erkrankungen des Auges möglich (Di Tommaso et al., 2012; Di Tommaso et al., 2011).

Öl-in-Wasser-Emulsionen können die Anwendung von lipophilen Stoffen, wie CsA, verbessern, indem sie die Löslichkeit des lipophilen Stoffs deutlich erhöhen und den Wirkstoff über eine längere Zeit freisetzen. Eine 0,05%ige CsA in Rizinusöl-Emulsion mit Polysorbat 80 als Emulgator wurde 2002 von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) zur Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca beim Menschen zugelassen (RESTASIS® cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05%, Allergan, Inc.) (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009; Lallemand et al., 2003).

Eine weitere 0,1%ige CsA-Nanoemulsion (NOVA22007®), die im Gegensatz zum anionischen RESTASIS® positiv geladen ist und damit die Kontaktzeit mit der Kornea und Konjunktiva verlängert, wird zum Einsatz bei der Keratokonjunktivitis sicca und der vernalen Keratokonjunktivitis entwickelt (Lallemand et al., 2012). Mit dieser kationischen Emulsion konnten bei Kaninchen mit einmal täglicher Applikation höhere CsA-Konzentrationen in der Kornea und Konjunktiva erreicht werden als mit RESTASIS®, das zweimal täglich appliziert wurde. Jedoch waren die intraokularen Konzentrationen nur gering. Bei viermal täglicher Applikation der 0,1%igen CsA-Nanoemulsion konnten aber auch intravitreale Konzentrationen von 210 ng/g erreicht werden, die damit im therapeutischen Bereich liegen (Daull et al., 2013).

Nanopartikel verstärken die Aufnahme des Wirkstoffs in die Korneaepithelzellen, verhindern dessen Abbau und bewirken dessen kontrollierte und kontinuierliche Freisetzung, wodurch der therapeutische Effekt verlängert werden kann (Kothuri et al., 2003; Raghava et al., 2008). So erreichen Nanokapseln aus Poly-ε-caprolacton eine fünffach höhere CsA-Konzentration in der Kornea von Kaninchen als eine CsA in Öl-Lösung über 3 Tage (Calvo et al., 1996). Werden diese Nanokapseln noch mit

Hyaluronsäure gekoppelt, können in Kaninchenaugen noch höhere Korneakonzentrationen erreicht werden, da Hyaluronsäure mucoadhäsiv wirkt und somit die Anwesenheitsdauer am Auge und damit auch die Aufnahmezeit in die Korneaepithelzellen verlängert (Yenice et al., 2008). Auch Chitosan-Nanopartikel erhöhen die CsA-Konzentration in der Kornea von Kaninchen signifikant im Vergleich zu einer wässrigen CsA-Suspension. Chitosan erhöht den parazellulären Transport in die Kornea, wirkt ebenfalls mucoadhäsiv und besitzt eine positive Ladung, wodurch die Aufenthaltsdauer an der negativ geladenen Kornea und Konjunktiva entscheidend verlängert wird (De Campos et al., 2001). Mit keinem der oben genannten Nanosysteme konnte jedoch eine hohe CsA Konzentration im Augeninneren oder Blut erreicht werden (De Campos et al., 2001; Yenice et al., 2008). Ein weiteres Nanosystem stellen CsA-beladene feste Lipid-Nanopartikel (SLN = solid lipid nanoparticle) dar. Statt CsA in einem flüssigen Lipid (Öl) zu lösen, wird ein festes Lipid verwendet, das in einer wässrigen Lösung suspendiert werden kann (Gokce et al., 2009). Diese festen Partikel sollen länger an der Augenoberfläche haften, da sie nicht so schnell durch die Tränen ausgewaschen werden wie flüssige Stoffe (Basaran et al., 2010). Nach einmaliger Applikation von 0,05%igen CsA-SLNs bei Kaninchen konnten im Kammerwasser niedrig therapeutische Konzentrationen von 50 ng/ml erreicht werden (Gokce et al., 2009). Basaran et al. (2010) stellte positiv geladene CsA-SLNs her, um deren Aufenthaltsdauer an der negativ geladenen Kornea noch zu verlängern. Nach einmaliger Applikation dieser 0,1%igen CsA-SLNs bei Schafen konnten im Kammerwasser und Vitreus nach 48 Stunden Konzentrationen zwischen 30 und 40 ng/ml gemessen werden (Basaran et al., 2010).

Auch CsA kombiniert mit Liposomen, die aus Phospholipiden bestehen und sich als membrane-like-vesicles darstellen, konnte im Tierversuch an Ratten das Überleben von Korneatransplantaten verbessern (Milani et al., 1993). Jedoch waren 1%ige CsA-Liposomen ineffektiv zur Verhinderung einer induzierten Uveitis, da sie keine therapeutische Konzentration im Glaskörper erreichten (Palestine et al., 1986). Liposomen verbessern ebenfalls die Wasserlöslichkeit von CsA und verhindern dessen enzymatischen Abbau (Pleyer et al., 1994). Liposomen sind allerdings instabil und haben nur eine kurze Halbwertszeit. Noch dazu ist ihre sterile Herstellung teuer und aufwendig (Lallemand et al., 2003).

2.2.2.2.3. Feste Zubereitungen

Feste Rezepturen sollen die Kontaktzeit mit dem Auge verlängern, da sie nicht so schnell durch Tränen ausgewaschen werden wie Lösungen.

CsA, das bei der Herstellung in Kollagenschilde eingearbeitet wird, erreicht höhere Konzentrationen in der Kornea und aber auch im Kammerwasser im Vergleich zu normalen CsA-in-Öl-Tropfen. Kollagenschilde, die wie eine Kontaktlinse auf der Hornhaut liegen, sich aber mit der Zeit auflösen und dabei kontinuierlich CsA freisetzen, erhöhen deutlich die Kontaktzeit von CsA mit der Kornea (Espana et al., 1993; Higaki et al., 2003). Pleyer et al. (1994) kombinierte die Kollagenschilde noch mit Liposomen-gebundenem CsA und erreichte mit dieser Kombination höhere Konzentrationen in der Kornea von Kaninchen als mit CsA-Liposomen allein. Auch im Kammerwasser wurden damit therapeutische CsA-Konzentrationen erreicht. Dies wurde auch auf eine durch die Schilde verursachte Epithelveränderung der Kornea zurückgeführt, wodurch der Transport zum Stroma erhöht sein soll. Nachteile der Kollagenschilde sind, dass sie nicht vom Patienten selbst appliziert werden können, das Auge irritieren und für einen verschwommenen und wolkigen Blick sorgen (De Campos et al., 2001; Gebhardt et al., 1995; Lallemand et al., 2003).

Um diese Nachteile zu umgehen wurden Kollagen-Partikel hergestellt, die leicht zu applizieren sind, die Sicht nicht beeinträchtigen und dennoch eine adäquate Verweildauer besitzen, um hohe Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen. In einer vergleichenden Studie mit Kollagenschilden konnten mit den Partikeln in der Kornea und im Kammerwasser sogar etwas höhere CsA-Konzentrationen am Kaninchenauge als mit den Schilden erreicht werden. Auch in Wirksamkeitsstudien zur Prophylaxe und Therapie der Korneatransplantat-Abstoßung erzielten Partikel und Schilde vergleichbare Resultate (Gebhardt et al., 1995).

2.2.2.2.4. Prodrugs

Prodrugs sind pharmakologisch inaktive Vorstufen eines Wirkstoffs, die chemisch oder enzymatisch in die aktive Form umgewandelt werden (Lallemand et al., 2003).

Da die klassischen CsA-in-Öl-Lösungen das Auge stark reizen, wurde das lipophile CsA mit einer hydrophilen Komponente konjugiert, so dass es in nicht-reizender wässriger Lösung appliziert werden kann. Diese wasserlösliche Prodrug konvertiert innerhalb einer Minute nach Applikation in den Tränen zu CsA und erreicht bei

Kaninchen deutlich höhere CsA-Konzentrationen im präkornealen Tränenfilm als eine CsA-in-Öl-Lösung. CsA hat in der Öl-Lösung eine hohe Affinität zur öligen Phase und löst sich daher schlechter aus den Öltröpfen, wodurch die Bioverfügbarkeit im Vergleich zur wässrigen CsA-Prodrug Lösung reduziert ist (Lallemant et al., 2005). Eine andere hydrophile Prodrug (OPPH 088) erreichte bei Ratten sogar therapeutische Konzentrationen, nicht nur in der Kornea und Konjunktiva, sondern auch in der Iris, dem Ziliarkörper und der Retina. Durch die sehr geringe Reizwirkung der wässrigen Prodrug-Lösung werden auch die Schutzmechanismen des Auges (v. a. vermehrte Tränenproduktion) viel weniger aktiviert, wodurch die Verteilung des Wirkstoffs in der flüssigen Tränenschicht deutlich verbessert wird (Rodriguez-Aller et al., 2012).

2.2.2.3. Episklerale Applikation

Episkleral, also in das lockere Bindegewebe zwischen Sklera und Konjunktiva, können Implantate eingesetzt werden, die CsA über einen längeren Zeitraum an das umliegende Gewebe abgeben können. In Studien wurden CsA-Implantate zur Verhinderung der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und der Abstoßung von Korneatransplantaten, sowie zur Therapie der Keratokonjunktivitis sicca (KCS) beim Hund erprobt. Dabei konnten hohe therapeutische Konzentrationen in der Kornea, Konjunktiva und Tränendrüse festgestellt werden, die über 1 Jahr in diesem Bereich blieben (Kim et al., 2005; Lee et al., 2007). Die KCS bei 8 Augen von 6 Hunden konnte mit diesem Implantat, auch nach Absetzen jeglicher topischer Behandlung, kontrolliert werden, so dass keine klinischen Symptome mehr auftraten. Im Glaskörper war die CsA-Konzentration jedoch am geringsten (Kim et al., 2005).

Bei Verwendung der Silikon-basierten Implantate konnten keine toxischen Nebenwirkungen oder histologischen Veränderungen festgestellt werden. Auch für episklerale Implantate typische Nebenwirkungen, wie Erosionen der Konjunktiva, Implantatwanderung und -abstoßung, traten nur selten auf (Kim et al., 2005).

2.2.2.4. Subkonjunktivale Applikation

Nach einer subkonjunktivalen Applikation von Wirkstoffen können diese durch die Sklera ins Augeninnere diffundieren. Dadurch steigt die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs um das 10 bis 100-fach im Vergleich zu Augentropfen (Ranta et al., 2010), da die Sklera keine „dichte“ Barriere darstellt und selbst für relativ große Moleküle, durchlässig ist (Macha und Mitra, 2003). Trotzdem gelangt nur ein Bruchteil des

injizierten Wirkstoffs ins Augeninnere, da schon allein 83-95% des Wirkstoffs über die konjunktivalen Blut- und Lymphgefäße verloren gehen und ein Großteil des diffundierten Wirkstoffs über die Gefäße der Choroidea abtransportiert wird (Ranta et al., 2010).

Durch subkonjunktivale Injektion von CsA-PLGA (D,L-lactide/glycolide copolymer)-Mikrosphären konnten therapeutische Konzentrationen von CsA in der Kornea und im Kammerwasser erreicht werden, die in der Kornea sogar über 2 Wochen lang aufrechterhalten werden konnten. Jedoch ergab sich in klinischen Versuchen an Kaninchen zur Verhinderung der Korneatransplantat-Abstoßung kein Unterschied zur Injektion einer CsA-Lösung (Harper et al., 1993; Silva et al., 1999). Die subkonjunktivale Applikation eines abbaubaren CsA-PLGA-Implantats bei Kaninchen, dass CsA kontinuierlich über 15 Tage freisetzt, konnte dagegen die Überlebenszeit von Korneatransplantaten verlängern (Apel et al., 1995).

Auch bei subkonjunktivaler Injektion von Liposomen-gebundenem CsA beim Kaninchen konnte im Vergleich zu freiem CsA kaum ein Unterschied in der CsA-Konzentration im Kammerwasser und Glaskörper festgestellt werden. Bei beiden CsA-Formulierungen war die Kammerwasserkonzentration über 4 Tage lang im therapeutischen Bereich, wodurch sie zur Therapie der Korneatransplantat-Abstoßung oder einer vorderen Uveitis geeignet erscheinen. Die erreichten CsA-Konzentrationen im Glaskörper waren dagegen zu gering, um bei einer hinteren Uveitis eingesetzt zu werden (Alghadyan et al., 1988b).

2.2.2.5. Intraokulare Applikation

Die intraokulare bzw. intravitreale Applikation von Arzneimitteln wird v. a. bei schweren Erkrankungen im posterioren Segment, wie beispielsweise einer hinteren Uveitis, angewandt, um dort therapeutische Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen.

2.2.2.5.1. Intravitreale Injektion

Die intravitreale Injektion von CsA führt bei einer CsA-Dosis von 1000 µg (CsA in Öl), 100 µg (CsA in NaCl) bzw. 500 µg (CsA-Liposomen) nicht zu toxischen Effekten auf die Retina, da weder histologische noch funktionelle Veränderungen (ERG) festgestellt werden konnten (Alghadyan et al., 1988a; Chipont et al., 1993). Die Injektion von 2%igem CsA in Olivenöl führte bei mit S-Ag immunisierten Ratten zu einer stark verringerten Entzündungsreaktion und zum Schutz der Augenstrukturen,

wenn die intravitreale CsA-Konzentration über 100 ng/ml lag (Nussenblatt et al., 1985; Palestine et al., 1986). Der Nachteil bei Injektion von freiem CsA ist, dass die therapeutische Konzentration nicht lange aufrechterhalten werden kann, da lipophile Stoffe, wie CsA, vor allem über die Retina eliminiert werden, die mit ihrer großen Oberfläche eine hohe Absorptionskapazität besitzt (Chastain, 2003). Die Halbwertszeit von intravitrealem CsA beträgt daher nicht mal 6 Stunden (Alghadyan et al., 1988c). Häufige intravitreale Injektionen sind zudem sehr riskant, da oft Komplikationen wie Endophthalmitis und Retinaablösung auftreten (Kuno und Fujii, 2011).

Um die Wirkungsdauer von intravitrealem CsA zu verlängern, wurde es mit Liposomen gekoppelt, die CsA über längere Zeit kontinuierlich freisetzen. Mit dieser Methode konnte die Halbwertszeit beim Kaninchen auf 3 Tage verlängert werden und noch 8 Tage nach Injektion von CsA-Liposomen lag der CsA-Gehalt im Glaskörper mit 530 ng/ml über der therapeutisch notwendigen Konzentration (Alghadyan et al., 1988c). Auch der Einsatz CsA-beladener PLGA-Mikrosphären verlängert die Wirkdauer von CsA deutlich, da auch diese über längere Zeit CsA konstant abgeben. 35 Tage nach Injektion wurden bei Kaninchen maximale CsA-Konzentrationen erreicht und über 65 Tage lag die CsA-Konzentration im Glaskörper, der Chorioretina, der Iris und dem Ziliarkörper im therapeutischen Bereich (He et al., 2006a). Auch konnte eine durch intravitreale LPS-Injektion induzierte Uveitis durch die vorherige Injektion der CsA-Mikrosphären unterdrückt werden, wenn diesen noch der Surfactant Pluronic F68 zugefügt wurde, der die Freisetzung des lipophilen CsA in den Glaskörper fördert (He et al., 2006b).

2.2.2.5.2. Intraokulare Implantate

Um häufige intraokulare Injektionen zu vermeiden, besteht die Möglichkeit intraokulare Implantate einzusetzen, die Wirkstoffkonzentrationen über einen langen Zeitraum aufrechterhalten können. Dabei wird zwischen abbaubaren und nicht abbaubaren Implantaten unterschieden. Erstere geben sofort große Wirkstoffmengen ab, gefolgt von einem langsamen Konzentrationsabfall. Daher sind sie eher für akute Erkrankungen geeignet, deren Therapie einer hohen Anfangskonzentration bedarf. Nicht abbaubare Implantate, die den Wirkstoff über Monate bis Jahre kontinuierlich abgeben, sind dagegen eher für chronische Erkrankungen geeignet (Weiner und Gilger, 2010). Der Vorteil abbaubarer Implantate ist noch, dass sie nicht entfernt

werden müssen und ihre Abbaugeschwindigkeit durch unterschiedliche Zusammensetzung der Komponenten steuerbar ist (Dong et al., 2006).

Durch ein abbaubares CsA-Implantat in der vorderen Augenkammer konnten im Tierversuch an Kaninchen hohe CsA-Konzentrationen in der Kornea und der vorderen Augenkammer, jedoch nicht im Glaskörper, über einen Zeitraum von 2 Wochen erreicht werden. Daher wäre es zur Behandlung einer vorderen Uveitis oder auch zur Verhinderung einer Korneatransplantat-Abstoßung geeignet (Theng et al., 2003). Auch ein abbaubares CsA-Implantat im Glaskörper von Kaninchen war zur Therapie einer chronischen Uveitis und zur Verringerung der Entzündung geeignet, da es über 10 Wochen therapeutische CsA-Konzentrationen im Glaskörper erzeugen konnte. Bei chronischen Uveitiden sollte aber vor der Implantation eine Vitrektomie durchgeführt werden, da es sonst zum Einkapseln des Implantats durch Entzündungsprodukte kommen kann, die die CsA-Freisetzung stören können (Dong et al., 2006).

Auch mit nicht-abbaubaren Implantaten konnten in verschiedenen Studien an Kaninchen lang-anhaltende hohe CsA-Konzentrationen im Glaskörper erzeugt werden. So betrug die durchschnittliche Glaskörperkonzentration von CsA 500 ng/ml über einen Zeitraum von 6 Monaten nach intravitrealem Einsetzen eines 5 mg CsA-Implantats (Pearson et al., 1996). Auch zur Verhinderung einer induzierten Uveitis waren nicht-abbaubare CsA-Implantate effektiv. Die CsA-Konzentration in entzündeten Augen lag sogar noch höher als in gesunden Augen, da CsA in proteinreicher Flüssigkeit, die durch die Entzündungsprodukte entsteht, die die geschädigte und damit durchlässigere Blut-Augenschranke überqueren, besser löslich ist (Jaffe et al., 1998).

Der große Nachteil intraokularer Implantate ist, dass sie in einer Operation eingesetzt werden müssen. Dabei können Komplikationen auftreten. Bei Implantation in die vordere Augenkammer kann es zu reversiblen Korneaödemen an der Implantationsstelle kommen. Außerdem wurde häufig ein Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer und vorderen Synechien festgestellt (Theng et al., 2003). Bei intravitrealer Implantation kann es direkt nach der Operation zu Glaskörperblutungen, intraretinalen Blutungen, Papillenödem, Makulaödem, vorderer Uveitis und Endophthalmitis kommen (Guembel et al., 1999; Holekamp et al., 2005). Blutungen wiederum können zu Wundheilungsstörungen führen und zur Formierung

fibröser Membranen beitragen (Srivastava et al., 2005). Als Spätkomplikationen treten Retinaablösung (bei 14%), Katarakt und Lösung des Implantats von seiner Befestigung an der Sklera auf (Guembel et al., 1999). Histologische Untersuchungen zeigten, dass sich an der Implantationsstelle immer Narbengewebe bildet und fibröse Gewebewucherungen im Glaskörper um das Implantat entstehen, die Zug auf die Retina ausüben können. Außerdem wurden häufig mikroskopische Glaskörperblutungen, Ziliarkörperatrophie und Linsenveränderungen beobachtet (Srivastava et al., 2005).

Wegen des häufigen Auftretens von Netzhautablösungen wurde VITRASERT® (ganciclovir intravitreal implant) 4.5 mg (Bausch+Lomb, Inc.), ein intravitreales Ganciclovir-Implantat zur Therapie der Cytomegalovirus-Retinitis, 2002 von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom europäischen humanmedizinischen Markt zurückgenommen (Lallemand et al., 2003). Es ist aber in der USA noch auf dem Markt und von der FDA zugelassen (Weiner und Gilger, 2010). Auch das Fluocinolonacetonid enthaltende intravitreale Implantat RETISERT® (fluocinolone acetonide intravitreal implant) 0.59 mg (Bausch+Lomb, Inc.), das zur Therapie der nichtinfektiösen posterioren Uveitis entwickelt wurde, ist von der FDA zugelassen (Kuno und Fujii, 2011).

2.2.3. Weitere immunsuppressive Wirkstoffe zur Anwendung bei Augenerkrankungen

Neben CsA stehen noch weitere Wirkstoffe zur Therapie von entzündlichen Augenerkrankungen zur Verfügung. Dazu gehören einerseits die klassischen Glukokortikoide und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs), die jedoch zur Therapie schwerer und langfristiger Erkrankungen, wie beispielsweise der Uveitis, nicht geeignet sind, da sie entweder zu schwach wirken (NSAIDs) oder zu schweren Nebenwirkungen – wie Katarakt und Glaukom bei Glukokortikoiden – führen. Andererseits stehen jedoch auch neuere Medikamente mit spezifischen immunsuppressiven Eigenschaften zur Verfügung, die zum Teil eine Weiterentwicklung von CsA darstellen und einen ähnlichen Wirkmechanismus besitzen (Kulkarni, 2001).

Zu diesen zählt Voclosporin – wie CsA auch ein Calcineurininhibitor – das durch Modifikation von CsA an einer funktionellen Gruppe entstanden ist. Es wirkt bei gleicher Dosis etwa dreimal stärker als CsA, ist aber signifikant weniger toxisch und

besitzt eine große therapeutische Breite (Anglade et al., 2007). Es wurde sowohl in Tierversuchen als auch in einer humanmedizinischen Studie zur Verhinderung bzw. zur Therapie der Uveitis erprobt und erwies sich als wirkungsvoll (Cunningham et al., 2009; Roesel et al., 2011). In der humanmedizinischen Studie konnte die Entzündung bei 50% der Patienten reduziert werden, und auch Rezidive wurden um 50% reduziert. Allerdings traten auch hier, wie bei CsA, Nierenfunktionsstörungen bei 20% und Hypertension bei 10% der Patienten auf, die mit der höheren Dosierung von 1,2 mg/kg/Tag behandelt wurden (Roesel et al., 2011).

Ein weiterer Calcineurininhibitor ist Tacrolimus (FK506), der im Gegensatz zu CsA nicht an Cyclophilin, sondern an ein anderes Immunophilin, das FK-binding protein-12 (FKBP-12), bindet, dann jedoch dieselbe Wirkung auf Calcineurin entfaltet (Forth, 2005). Es ist bei gleicher Dosierung 10-100fach stärker wirksam als CsA (Kulkarni, 2001; Murphy et al., 2005), jedoch war es in einer klinischen Studie an Uveitispatienten genauso effektiv zur Verbesserung der Entzündung wie CsA. Es zeigte aber deutlich weniger Nebenwirkungen, denn nur bei 63% statt bei 94% (CsA) der Patienten konnten welche beobachtet werden. Besonders Hypertension und Hyperlipidämie traten deutlich seltener auf als bei CsA (Murphy et al., 2005). Auch im Tierversuch an Kaninchen zeigte sich, dass die induzierte Uveitis bei Einsetzen eines intravitrealen Tacrolimus-Implantats deutlich milder und ohne schwere Komplikationen (Retinaablösung, Katarakt) verlief als in der unbehandelten Kontrollgruppe (Sakurai et al., 2003).

Ein anderer immunsuppressiver Wirkstoff ist Sirolimus (=Rapamycin), das im Gegensatz zu den oben genannten Wirkstoffen kein Calcineurininhibitor ist. Sirolimus bindet in T-Zellen an die Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), die den Zellzyklus reguliert, und verhindert damit die Zellproliferation (Herdegen, 2008). Es beeinflusst nicht die IL-2-Produktion. Es wirkt 10-20-mal stärker als CsA (Kulkarni, 2001) und besitzt nicht die nephrotoxischen und neurotoxischen Nebenwirkungen wie CsA. Sirolimus wird auch oft in Kombination mit CsA eingesetzt, wobei beide dann in geringer Dosis gegeben werden können, wodurch die Häufigkeit von Nebenwirkungen verringert wird (Forth, 2005; Kulkarni, 2001). Bei augengesunden Pferden wurde Sirolimus intravitreal injiziert, wobei nach 21 Tagen noch hohe Konzentrationen im Glaskörper gefunden werden konnten. Sirolimus ist schlecht löslich und bildet somit im Glaskörper nach Injektion ein Reservoir aus dem es

langsam freigesetzt wird. Es wurden keine klinischen, funktionellen und histologischen Veränderungen nach intravitrealer Injektion festgestellt, so dass ein therapeutischer Einsatz bei Pferden denkbar wäre (Douglas et al., 2008).

2.2.4. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge beim Menschen

2.2.4.1. Systemisches CsA

CsA wurde 1983 zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion bei Organtransplantationen eingeführt und wird seitdem bei Nieren-, Leber-, Herz- und Lungentransplantationen eingesetzt. Andere Anwendungsgebiete von systemischem CsA sind immunmedierte Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis, IBD (inflammatory bowel disease), und das Retinoblastom (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009).

Systemisches CsA wird in der Ophthalmologie zur Verhinderung der Abstoßung von Limbus-Transplantaten und zur Therapie schwerer Uveitiden und der Behçet-Krankheit verwendet (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009). Bei der Behçet-Krankheit handelt es sich um eine autoimmune systemische Vaskulitis, die häufig die Gefäße des Auges betrifft und zu rezidivierender beidseitiger Uveitis führt (Deuter et al., 2012; Pschyrembel, 2002).

In mehreren Studien beim Menschen zur Wirksamkeit der Uveitistherapie mit CsA in einer Dosierung von bis zu 10 mg/kg/Tag konnte gezeigt werden, dass es bei 76-98% der Patienten zur Stabilisierung oder Verbesserung der Sehfähigkeit kam (Benezra et al., 1988; Kacmaz et al., 2010; Towler et al., 1992), 51% nach einjähriger Therapie keine Entzündung mehr hatten (Kacmaz et al., 2010), es bei Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie bei 83% zu Rezidiven kam (Benezra et al., 1988; Hesselink et al., 2004; Tabbara et al., 1988), gleichzeitig verabreichte Glukokortikoide bei 36% reduziert und bei 8% nach einem Jahr ganz abgesetzt werden konnten (Kacmaz et al., 2010), aber auch, dass es bei einem Großteil der Patienten zu Nebenwirkungen, insbesondere erhöhten Kreatininwerten und Nierenfunktionsstörungen, kam (Benezra et al., 1988; Kacmaz et al., 2010; Towler et al., 1992). Eine längere Therapiedauer scheint nötig zu sein, da sich die Erfolgsraten mit zunehmender Therapielänge verbessern (Kacmaz et al., 2010). Nach einjähriger Therapie konnte nämlich bei den meisten Patienten eine stabile Sehfähigkeit erhalten werden, wobei 58% der Patienten die CsA-Dosis unter 5 mg/kg/Tag

reduzieren konnten und 13% der Patienten sogar ganz ohne CsA auskamen (Benezra et al., 1988). Jedoch ist der Effekt von systemischem CsA bei chronischer ruhender Uveitis fraglich, da in diesem Fall die Blut-Augenschranke intakt und kein CsA im Kammerwasser nachweisbar ist (Mora et al., 2008).

2.2.4.2. Topisches CsA

Die lokale Anwendung von CsA ist im Vergleich zur systemischen Applikation sicher und arm an Nebenwirkungen. Bis auf leichtes Brennen, Stechen und ein Fremdkörpergefühl direkt nach Applikation einer 0,05%igen CsA-Emulsion (RESTASIS®) kam es nur bei wenigen Patienten zu Ausfluss, Rötung, verschwommenem Blick oder Schmerzen (Foulks, 2006). Nur bei Anwendung von 2%igem CsA konnten reversible Epitheliopathien der Kornea oder Augenlidmazerationen beobachtet werden (Hingorani et al., 1998).

Eine 0,05%ige CsA-Emulsion (RESTASIS®) ist in der Humanmedizin zur Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca zugelassen. Es wird aber auch noch bei einer Reihe anderer Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen der Augenoberfläche, verwendet. Dazu zählen posteriore Blepharitis, vernale Keratokonjunktivitis, atopische Keratokonjunktivitis, okuläre Rosacea, Sjögren-Syndrom, Ulcus Mooren, Keratitis superficialis punctata Typ Fuchs-Thygeson, Herpes-simplex-Keratitis und superiore Limbus-Keratokonjunktivitis. Außerdem wird es bei akuter Korneatransplantatabstoßung sowie konjunktivaler Graft-versus-Host-Disease eingesetzt (Donnenfeld und Pflugfelder, 2009; Utine et al., 2010).

2.2.5. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge bei Hund und Katze

2.2.5.1. Anwendung bei nicht ophthalmologischen Erkrankungen

In der Kleintiermedizin wird CsA ebenfalls systemisch und lokal am Auge zur Behandlung vorwiegend immunmediierter Erkrankungen eingesetzt. Einsatzgebiete für die systemische Anwendung beim Hund sind unter anderem atopische Dermatitis (inklusive Blepharitis), Perianalfisteln, idiopathische Sebadenitis, kutaner Lupus erythematodes, Pemphigus foliaceus, sterile noduläre Pannikulitis, aplastische Anämie, autoimmunhämolytische Anämie, lymphoplasmazelluläre/eosinophile/granulomatöse Enteritis und Nierentransplantation (Linek et al., 2007; Löscher, 2010). Bei der Katze wird CsA beispielsweise zur Therapie der atopischen Dermatitis, des eosinophilen Granulom-Komplexes, der miliaren Dermatitis, des

idiopathischen Pruritus und der idiopathischen Pure-Red-Cell-Aplasie eingesetzt (Kovalik et al., 2012; Viviano und Webb, 2011).

2.2.5.2. Anwendung bei Erkrankungen des Auges

Zur Behandlung von Augenerkrankungen wird CsA hauptsächlich lokal in Form von Tropfen oder Salben eingesetzt. Seit 1996 ist in Deutschland eine 0,2%-CsA-Salbe (OPTIMMUNE® Augensalbe 2,0 mg/g, für Hunde, Intervet Deutschland GmbH) zur Therapie der chronischen idiopathischen Keratokonjunktivitis sicca und der chronischen superfiziellen Keratitis zugelassen (Intervet Deutschland GmbH 2009).

2.2.5.2.1. Keratokonjunktivitis sicca

Die Keratokonjunktivitis sicca (KCS) beim Hund ist in den meisten Fällen eine immunmedierte Erkrankung, bei der es zur Infiltration der Tränendrüse und auch der Nickhautdrüse mit Lymphozyten und Plasmazellen kommt (Kaswan et al., 1985). Das von den T-Helfer-Zellen gebildete IFN- γ induziert die Apoptose der Azinusepithelzellen, was zum Funktionsverlust der Tränendrüse führt (Gao et al., 1998). Durch die verringerte Tränenproduktion kommt es zur Reizung und Entzündung der Kornea und Konjunktiva, die sich klinisch unter anderem durch zähen muko-purulenten Ausfluss, Rötung der Konjunktiva und Kornealäsionen, wie Gefäßeinsprossung, Granulationsgewebsinfiltration, Pigmentation und Ulzeration, zeigen (Maggs et al., 2008).

Durch Behandlung mit CsA kann die Tränenproduktion bei 71-78% der Hunde gesteigert werden, was zum Abheilen der Kornealäsionen führt. Bei weit fortgeschrittener KCS, wenn der Schirmer-Tränen-Test (STT) unter 1 mm/Minute liegt und die Tränendrüse hochgradig diffus infiltriert oder fibrotisch ist, ist die Wirksamkeit von CsA jedoch stark eingeschränkt, was sich durch eine nicht mehr steigerbare Tränenproduktion zeigt (Morgan und Abrams, 1991; Olivero et al., 1991; Salisbury et al., 1990). Aber sogar bei diesen Hunden, ohne gesteigerte Tränenproduktion, verbesserten sich die Korneaveränderungen deutlich unter CsA-Therapie (Olivero et al., 1991; Salisbury et al., 1990). Außerdem verzögert CsA im Gegensatz zu Glukokortikoiden nicht die Heilung von Ulzerationen der Kornea, wodurch es auch bei einer stark geschädigten Kornea eingesetzt werden kann (Salisbury et al., 1990). CsA bewirkt jedoch meist keine Heilung der KCS, da es sofort nach Absetzen der Therapie zum Rückfall kommt (Kaswan und Salisbury, 1990; Salisbury et al., 1990). Somit ist bei einem Großteil der Hunde eine

Langzeittherapie notwendig. Nur bei 10% konnte eine Heilung beobachtet werden (Morgan und Abrams, 1991).

Durch die immunmodulatorische Wirkung von CsA werden die Zytokinproduktion der T-Zellen und ihre Proliferation gehemmt. Durch den Wegfall dieser, die Immunreaktion verstärkenden, Zytokine können die regulatorischen T-Zellen die Immuntoleranz wieder herstellen (Kaswan und Salisbury, 1990). Auch die erhöhte Apoptoserate der Azinusepithelzellen wird durch CsA gesenkt; die der Lymphozyten dagegen gesteigert, so dass die Infiltration der Tränendrüse zurückgeht (Gao et al., 1998). Neben diesem immunmodulatorischen Effekt besitzt CsA aber auch noch eine direkte lakrimomimetische Wirkung, die durch Hemmung von Prolaktin oder dem Prolaktin-like-Protein, die die Tränensekretion vermindern, zustande kommt (Kaswan und Salisbury, 1990). Auch die Muzinsekretion der konjunktivalen Becherzellen wird durch CsA gesteigert (Maggs et al., 2008)

2.2.5.2.2. Immunmedierte Keratitis und Konjunktivitis

Ein weiteres Einsatzgebiet von CsA ist die Behandlung der Keratitis superficialis chronica (Überreiter, Pannus, KSC), die vor allem beim Deutschen Schäferhund auftritt. CsA bewirkt eine Heilung der Kornealäsionen und führt zur Rückbildung des kornealen Pannus. Es ist dabei genauso effektiv wie Dexamethason, im Vergleich zu diesem hat CsA jedoch den Vorteil, dass es bei Ulzerationen der Kornea eingesetzt werden kann und dass es nicht zu systemischen Nebenwirkungen führt (Linek et al., 2007; Williams et al., 1995). Außerdem ist CsA auch bei Glukokortikoid-resistenten Fällen der KSC effektiv (Bigelbach, 1993).

Auch bei der lymphoplasmazellulären Konjunktivitis der Nickhaut, die oft in Zusammenhang mit der KSC auftritt, führt CsA bei über 85% zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome (Verdickung, Depigmentierung und Entzündung der Nickhaut) und zur Reduktion der plasmazellulären Nickhautinfiltrate (Hendrix, 2007; Read, 1995). Auch hier kann CsA bei Glukokortikoid-resistenten Fällen eingesetzt werden (Bigelbach, 1993).

Bei der Katze wird CsA erfolgreich zur Therapie der eosinophilen Keratitis eingesetzt. Auch bei dieser vermutlich auf einer Hypersensitivitätsreaktion beruhenden und eventuell mit dem feline Herpesvirus-1 (FHV-1) assoziierten Keratitis, die mit kornealer Gefäßeinsprossung und Plaquebildung einhergeht (Spiess et al., 2009;

Stiles und Townsend, 2007), konnte CsA bei 88% der Katzen eine Verbesserung bewirken (Spiess et al., 2009). Auch Read et al. (1995) beobachtete bei 5 von 5 mit topischem CsA behandelten Katzen mit chronischer nicht-ulzerativer Keratokonjunktivitis, die klinisch als eosinophile Keratokonjunktivitis beurteilt wurde, eine deutliche Verbesserung der Symptome.

Jedoch ist bei all den oben genannten Erkrankungen ebenfalls eine Langzeittherapie erforderlich, da es häufig zu Rezidiven nach Absetzen von CsA kommt (Bigelbach, 1993; Read et al., 1995; Spiess et al., 2009).

Weitere Anwendungsgebiete von lokalem CsA sind die Therapie der allergischen Konjunktivitis, der immunmedierten Episklerokeratokonjunktivitis und der Korneatransplantatabstoßung (Maggs et al., 2008).

2.2.5.2.3. Uveitis

CsA kann systemisch auch beim Kleintier zur Therapie von Uveitiden eingesetzt werden. Bei iatrogen verursachter Uveitis, zum Beispiel nach intraokularen Operationen wie der Phakoemulsifikation, kann CsA die Entzündungsreaktion reduzieren (Linek et al., 2007). Das Uveodermatologische Syndrom, eine Autoimmunkrankheit, bei der die Immunreaktion gegen Melanin gerichtet ist, das auch in der gesamten Uvea vorkommt, führt zu schweren Uveitiden, die häufig zur Erblindung durch Netzhautablösung und Glaukom führen (Maggs et al., 2008). In dessen Therapie wird auch CsA begleitend zu Glukokortikoiden, NSAIDs und Azathioprin eingesetzt (Linek et al., 2007; Maggs et al., 2008).

2.2.6. Indikationen zur CsA-Anwendung am Auge beim Pferd

2.2.6.1. Immunmedierte Keratitis

Beim Pferd kann CsA zur Behandlung der immunmedierten Keratitis (IMMK) eingesetzt werden. Diese chronische nicht-ulzerative Keratitis zeigt sich durch persistierende oder rezidivierende korneale Zellinfiltrate, Gefäßeinsprossung und Korneaödematisierung und geht nur mit milden Reizerscheinungen einher (Abwehrtrias nur gering ausgeprägt). Sie verläuft ohne Miosis und ohne Anzeichen einer sekundären Uveitis (Matthews und Gilger, 2009). In den USA wird sie anhand der Tiefe und Ausprägung der Kornealäsionen in 5 Typen eingeteilt – epithelial, oberflächliches Stroma, mittleres Stroma, endothelial und eosinophil (Gilger et al., 2005; Matthews und Gilger, 2009). In Europa (Großbritannien) werden dagegen 4

Formen unterschieden – die chronische Keratitis superficialis, die chronisch rezidivierende Keratitis, die Endothelitis und die epitheliale Keratopathie (Matthews und Gilger, 2009).

Die IMMK kann aus einer vorher stattgefundenen Infektion der Kornea entstehen. Wenn die Erreger-Antigene den auto-Antigenen der Kornea ähneln (molekular mimicry), kommt es zur Interaktion von Ag-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten mit Präsentation von auto-Ag. Die T-Lymphozyten schütten darauf Zytokine aus, die die Angiogenese fördern und zum Einwandern von Leukozyten (Chemotaxis) in die Kornea führen (Gilger et al., 2005; Matthews, 2011; Matthews und Gilger, 2009).

CsA in Kombination mit Dexamethason oder als Alleintherapie kann zur Behandlung der IMMK eingesetzt werden (Gilger et al., 2005; Matthews, 2011; Matthews und Gilger, 2009; Read et al., 1995), wobei die endotheliale Keratitis kaum auf diese Therapie anspricht, da CsA nur schlecht in die tieferen Korneaschichten penetriert und dort keine therapeutische Konzentration erreicht (Gilger et al., 2005; Matthews und Gilger, 2009). Die Keratitiden, die die tieferen Hornhautschichten betreffen, müssen oft länger (mindestens 10-14 Tage) mit CsA behandelt werden als oberflächliche Keratitiden, bei denen eine Behandlungsdauer von 7-10 Tagen ausreichend sein kann. Besonders bei rezidivierenden Entzündungen kann auch eine längerfristige CsA-Therapie notwendig sein (Matthews, 2011). Bei Keratitiden, die nicht auf eine konservative Therapie ansprechen, ist oft eine Keratektomie, zur Entfernung des auslösenden Antigens in der Kornea, erfolgreich (Matthews und Gilger, 2009).

2.2.6.2. Keratouveitis

Eine nicht-ulzerative Keratouveitis zeigt sich klinisch durch tiefe Infiltrate im Korneastroma, die auch den Limbus mit einbeziehen, Miosis, reduzierten intraokularen Druck, Fibrin- und Zelldebris am Endothel, vordere Synechie und mäßige bis starke Schmerzhaftigkeit (Brooks et al., 1990; Gratzek et al., 1995). Neben einem okularen Trauma kommen auch Infektionserreger, wie Onchozerken, Leptospiren (Wada et al., 2003), Toxoplasmen, Streptococcus equi und Herpesviren, als Auslöser einer immunmedierten Keratouveitis vor (Gratzek et al., 1995). Zur Therapie können Atropin, Glukokortikoide, CsA, Antibiotika und systemisch NSAIDs eingesetzt werden (Brooks et al., 1990). CsA führt in 71% der Fälle allein oder in

Kombination mit den anderen oben genannten Wirkstoffen zur Verbesserung der klinischen Symptome. Jedoch kommt es bei Dosisreduktion oder Absetzen von CsA bei 42% zu einem Rückfall. Nur bei 29% bringt CsA eine permanente Verbesserung auch nach Absetzen der Therapie. Keine Reaktion auf CsA konnte bei 29% der Patienten beobachtet werden, die alle trotz massivem Glukokortikoideinsatz erblindeten (Gratzek et al., 1995).

2.2.6.3. Bullöse Keratopathie

Die bullöse Keratopathie (= idiopathisches primäres Ödem) ist eine seltene nicht entzündliche Korneaerkrankung, bei der es durch eine Störung der Endothelfunktion zum Wassereinstrom ins Stroma der Kornea kommt. Klinisch treten nicht schmerzhafte Trübungen der Kornea, perilibale Gefäßeinsprossung und subepitheliale Blasen auf. Diese Blasen können rupturieren und zu Erosionen führen. Neben hyperosmolaren Salben, hydrophilen weichen Kontaktlinsen und Glukokortikoiden, kann auch CsA zur Therapie eingesetzt werden. CsA führt zum Aufklaren der Kornea, jedoch oft nur partiell oder kurzzeitig (Barnett, 2004; Gratzek et al., 1995; Matthews, 2000).

2.2.6.4. Keratokonjunktivitis sicca (KCS)

Die bei Pferden selten vorkommende KCS führt durch die verminderte Tränenproduktion zu Korneaepithelschädigungen bis hin zu Ulzerationen, Gefäßeinsprossung und chronischer Konjunktivitis (Matthews, 2000). Ursächlich kommt eine Schädigung der parasympathischen Innervation der Tränendrüse, eine Erkrankung des Vestibularapparates oder des Mittelohrs, eine Vergiftung mit Locoweed (= Swainsonin enthaltende Pflanzen) und eine eosinophile granulomatöse Dakryoadenitis durch Migration der Larven von *Thelazia lacrimalis* in Frage. Auch kongenitale KCS wurde beschrieben (Matthews, 2000). Collins et al. (1994) führte eine histologisch nachweisbare eosinophile Dakryoadenitis und eine Fibrose der Tränendrüse und der Nickhautdrüse auf eine immunmedierte Erkrankung zurück. CsA führt auch beim Pferd zu einer Steigerung der Tränenproduktion und in Kombination mit antimikrobiellen Wirkstoffen zum Abheilen der Kornealäsionen (Collins et al., 1994; Reilly und Beech, 1994).

2.2.6.5. Anteriore subepitheliale Zysten der Linse

Die vermutlich kongenitalen Veränderungen der Linse betreffen das vordere subkapsuläre Epithel und/oder den subepithelialen Linsenkorpus. Klinisch tritt häufig

eine chronisch-rezidivierende anteriore Uveitis auf, die durch Blepharospasmus, Epiphora, Miosis und Kammerwassertrübung gekennzeichnet ist. In chronischen Fällen kommt es zur Pigmentablagerung um die zystische Veränderung auf der vorderen Linsenkapsel. Therapeutisch werden lokal Atropin und Glukokortikoide und systemische Entzündungshemmer eingesetzt. Wenn diese nicht zum Erfolg führen, kann das Einsetzen eines suprachoroidalen CsA-Implantats (siehe Kapitel 2.3.3.3.) oder die Extraktion der Linse notwendig sein (Colitz und McMullen, 2011).

2.2.6.6. Weitere Anwendungsgebiete

Eine weitere Einsatzmöglichkeit von CsA besteht bei der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU), worauf in Kapitel 2.3.3.3. noch ausführlich eingegangen wird.

Außerdem ist der erfolgreiche Einsatz von CsA bei der Keratitis punctata und dem einschmelzenden Hornhautulkus beschrieben (Gratzek et al., 1995). Bei letzterem hat CsA gegenüber Glukokortikoiden den Vorteil, dass es nicht die Reepithelisierung verzögert und auch nicht zur Aktivierung von Kollagenasen führt (Gratzek et al., 1995).

2.3. Equine rezidivierende Uveitis

2.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Die equine rezidivierende Uveitis (ERU), früher auch unter der Bezeichnung Mondblindheit und periodische Augenentzündung bekannt, ist die häufigste Ursache der Erblindung bei Pferden (Gilger und Deeg, 2011). Sie kommt in Deutschland mit einer Prävalenz von 7,6% (Szemes und Gerhards, 2000), in den USA je nach Region mit bis zu 25% vor (Gilger und Deeg, 2011).

Zur Ätiologie gibt es heute zwei verschiedene Auffassungen, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Als Ursachen werden die intraokulare Leptospireninfektion oder die autoimmunmedierte Uveitis angesehen.

2.3.1.1. Leptospireninfektion

Leptospiren sind sowohl beim Menschen als auch bei Hund und Pferd (Maggs et al., 2008) als eine Ursache für Uveitis bekannt. Beim Menschen entwickelten 18,4% der Patienten mit einem positiven Leptospirentiter ($>1:100$) im Serum eine Uveitis (Pappachan et al., 2007). Beim Pferd stehen positive Serumtitere gegen Leptospiren nicht mit dem Auftreten der ERU in Zusammenhang. Auch Pferde ohne Augenerkrankungen sind zu 80% seropositiv (Wollanke et al., 2004) und Pferde mit

ERU sind in 10-27% seronegativ (Alexander und Keller, 1990; Wollanke et al., 2004). Entscheidend ist der Nachweis der intraokularen Leptospireninfektion. Diese kann entweder durch den Nachweis intraokularer Antikörper mittels Mikroagglutinationsreaktion (MAR) oder ELISA, durch den Nachweis intraokularer Leptospiren-DNA mittels PCR oder durch den direkten Nachweis der Leptospiren mittels Kultur nachgewiesen werden. So konnten in Deutschland und der Schweiz bei 60-94% der an ERU erkrankten Pferde intraokulare Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen werden (Brandes et al., 2007; Brem et al., 1999; Faber et al., 2000; Tömördy et al., 2010; Wiehen, 2012; Wollanke et al., 1998; Wollanke et al., 2004). In den USA gelang dieser Nachweis dagegen nur bei 25% (Gilger et al., 2008). Der Leptospirennachweis mittels PCR gelang bei bis zu 100% der an ERU erkrankten Pferde in Deutschland (Brandes et al., 2007; Wollanke et al., 2004) und bei 0-70% in den USA (Faber et al., 2000; Gilger et al., 2008). Auch der direkte Leptospirennachweis gelang bei 27-75% in Deutschland (Brandes et al., 2007; Brem et al., 1999; Wollanke et al., 2004) und bei 22% in den USA (Faber et al., 2000). Hingegen konnte Gesell (2004) aus intraokularem Probenmaterial von ophthalmologisch gesunden Augen nur in einem Fall aus 168 Proben einen positiven Antikörpernachweis (MAR, ELISA) führen, während aus keiner Probe eine Erregeranzüchtung gelang. In 6 von 120 Proben konnte bei gleichzeitig negativem Antikörpernachweis mittels PCR Leptospiren DNA nachgewiesen werden (Gesell, 2004). An diesen Ergebnissen zeigt sich, dass es anscheinend regionale Unterschiede bei der Verbreitung der durch Leptospiren induzierten Uveitis gibt. Allerdings kann der Unterschied auch methodisch bedingt sein.

Für die Pathogenese der Leptospiren-induzierten ERU mit ihren wiederkehrenden Schüben wurden unterschiedliche Erklärungsversuche geliefert. Die Leptospiren sollen nach der Infektion und Bakteriämiephase, also wenn die Immunantwort mit Antikörperbildung verstärkt abläuft, das Blut verlassen und sich in immun-privilegierte Räume, wie die Tubulusepithelzellen der Niere, die Plazenta und das Auge zurückziehen (Frellstedt, 2009). Das Immunprivileg des Auges basiert auf mehreren Strukturen und Mechanismen. So ist es einmal durch die Blut-Augenschranke vom Immunsystem separiert. Außerdem wird im Auge die Immunantwort durch regulatorische Zytokine (z.B. TGF- β) und regulatorische T-Zellen unterdrückt und im Gleichgewicht gehalten, um eine Schädigung der empfindlichen Augenstrukturen durch Entzündungen zu verhindern (Caspi, 2010). In diesem immun-privilegierten

Raum können die Leptospiren über längere Zeit persistieren, da sie für die Immunantwort schlecht zugänglich sind und eine Immunreaktion des Körpers unterdrückt wird (Wollanke et al., 2004). Außerdem können sich die Leptospiren durch Maskierung mit wirtseigenen Proteinen vor der Immunantwort schützen, was ebenfalls zu ihrer langen Persistenz im Auge beiträgt (Brandes et al., 2007; Brem et al., 1999; Faine, 1994).

Die wiederkehrenden Entzündungsschübe könnten durch eine lokale Reaktivierung des Leptospirenwachstums hervorgerufen werden (Brandes et al., 2007; Maggs et al., 2008) und/oder durch ablaufende Autoimmunreaktionen, die durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen könnten. Auch eine Kombination dieser beiden Ursachen ist möglich.

Bei der ersten Theorie sollen in der Ruhephase der ERU nur wenige Leptospiren im Auge vorhanden sein, was zu sinkenden Antikörperspiegeln führt. Unterschreiten diese einen bestimmten Schwellenwert, kommt es zur Vermehrung der Leptospiren mit erneuter Antikörperproduktion, die dann mit Wirtsantigenen kreuzreagieren und einen erneuten Entzündungsschub mit Gewebszerstörung und Freilegen neuer antigenen Epitope zur Folge haben (Maggs et al., 2008; Wollanke et al., 2001).

Bei der zweiten Theorie führt eine Schädigung der Blut-Augenschranke, z. B. durch ein Trauma oder eine Septikämie, dazu, dass die antigenen Strukturen des Auges, die sonst sehr gut vor der Immunerkennung abgeschottet sind, für autoreaktive T-Zellen zugänglich werden (Wollanke et al., 2004). Autoreaktive T-Zellen können im gesunden Gewebe zwar durch periphere Toleranzmechanismen, unter anderem durch regulatorische T-Zellen, unempfindlich für ihr Antigen werden. Jedoch sind die retinalen Antigene normalerweise nicht zugänglich, um solche Toleranzmechanismen zu induzieren (Caspi, 2010). Eine andere Möglichkeit wie eine Autoimmunreaktion induziert werden könnte, ist das molecular mimicry. Dabei können mikrobielle Peptide, die körpereigenen Peptiden sehr ähnlich sind, zur Aktivierung autoreaktiver T-Zellen führen (Wucherpfennig, 2001). So konnten sowohl beim Menschen als auch beim Pferd Antikörper gegen Lipoproteine der Leptospiren nachgewiesen werden, die an die Linsen-, Ziliarkörper- und Retinaproteine binden (Verma et al., 2005; Verma et al., 2010). Auch konnte gezeigt werden, dass anti-Kornea- und anti-Linsen-Antikörper an ein Protein der Leptospiren binden (Parma et al., 1997) und dass eine DNA Sequenz von *Leptospira interrogans*, *Leptospira pomona* und anderen

pathogenen Leptospiren ein Protein kodiert, das gleiche Epitope wie die Kornea beim Pferd aufweist (Lucchesi und Parma, 1999; Lucchesi et al., 2002). Binden diese ursprünglich gegen Leptospiren gerichteten Antikörper an eine antigene Struktur des Auges, kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems mit folgender Entzündungsreaktion und Gewebszerstörung (Parma et al., 1992).

2.3.1.2. Autoimmunkrankheit

Andere Autoren gehen davon aus, dass die ERU eine Autoimmunkrankheit ist, da therapeutisch immunsuppressive Wirkstoffe, wie Dexamethason und CsA, wirksam sind und nicht Antibiotika, wie es bei einer bakteriellen Infektion (mit Leptospiren) zu erwarten wäre (Deeg, 2008), und da hauptsächlich Lymphozyten an der Immunantwort beteiligt sind (Mair und Crispin, 1989). Außerdem kann durch Injektion retinaler Antigene, wie IRBP (Interphotoreceptor retinoid-binding protein) und cRALBP (cellular retinaldehyde-binding protein), wiederholt eine Uveitis induziert werden, die mit der spontanen ERU vergleichbar ist (Deeg et al., 2006b; Deeg et al., 2002b). Auch konnte andersherum bei spontan an ERU erkrankten Pferden gezeigt werden, dass Lymphozyten aus dem Glaskörper, im Gegensatz zu peripheren Blutlymphozyten, stark auf retinale Antigene reagieren und dass retinaspezifische Antikörper bei 73% im Glaskörper und bei 81% im Serum vorhanden waren (Deeg et al., 2001; Deeg et al., 2006b).

Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer autoimmunmedierten Uveitis ist, dass autoreaktive T-Zellen die Blut-Retina-Schranke überqueren und somit das Auge infiltrieren können. So können in frühen Stadien der ERU T-Zell-Infiltrate nur um die Gefäße der Choroidea und um die wenigen Gefäße der fast avaskulären Retina gefunden werden (Deeg et al., 2002a). Später zeigen sich massive Infiltrate in der Retina, der Choroidea und im Ziliarkörper, sowie die Bildung von Lymphfollikeln (Deeg et al., 2002a; Gilger et al., 1999; Kalsow und Dwyer, 1998; Romeike et al., 1998). Bei schweren Uveitiden kommt es schließlich zur vollständigen Degeneration der Retina (Deeg et al., 2002a; Kalsow und Dwyer, 1998). Auch konnten Lymphozyteninfiltrate in der Retina des nicht erkrankten Nachbarauges gefunden werden, was darauf hinweist, dass die Retinaveränderungen nicht nur sekundär zur Entzündung der Uvea auftreten, sondern ein wesentlicher Bestandteil des Krankheitsprozesses sind (Kalsow und Dwyer, 1998). In immun-histologischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Infiltrate zu über 70% aus T-Zellen

bestehen (Deeg et al., 2001; Gilger et al., 1999; Romeike et al., 1998) und dass diese hauptsächlich IL-2 und INF- γ produzieren, was darauf schließen lässt, dass es sich um T-Helfer-1-Zellen handelt, die zur Aktivierung zytotoxischer T-Zellen führen, welche vor allem bei intrazellulären Erregern (Viren) und aber auch bei Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV) vorkommen (Gilger et al., 1999). Auch wurden in an ERU erkrankten Augen vermehrt MHC-II positive Zellen nachgewiesen (Kalsow und Dwyer, 1998; Romeike et al., 1998), die auto-Ag präsentieren können. Die MHC-II Ausbildung auf Antigen-präsentierenden Zellen wird durch INF- γ stimuliert. Auf Zellen, die normalerweise nicht an der Immunabwehr beteiligt sind, kommt es durch langandauernde Ag-Stimulation zur Ausbildung von MHC-II (Romeike et al., 1998).

Die rezidivierenden Entzündungsschübe und die stetige Progression der ERU können durch das epitop-spreading erklärt werden. Bei einer Entzündungsreaktion kommt es zur Zerstörung von Gewebe und damit zum Freilegen neuer Epitope, die vorher nicht vom Immunsystem erkannt wurden. Somit kann sich die Immunantwort bei jeder Entzündung von einem auto-Ag zu einem neuen Epitop ausbreiten, wobei es sich dabei entweder um ein neues Epitop des gleichen Antigens (intramolecular epitop-spreading) oder um ein Epitop eines anderen Antigens (intermolecular epitop-spreading) handeln kann (Deeg et al., 2006a).

Die beiden Theorien der Leptospireninfektion und Autoimmunkrankheit können soweit in Einklang gebracht werden, dass autoreaktive T-Zellen durch die Leptospiren in der Peripherie stimuliert werden (antigenic mimicry), darauf das Auge infiltrieren können und mit dessen Antigenen kreuzreagieren (siehe Kapitel 2.3.1.1.), worauf die erste Entzündung induziert wird (Caspi, 2010). Die weiteren Entzündungsschübe werden dann aber durch autoimmune Reaktionen gegen immer neue Epitope verursacht (epitop spreading) (Deeg, 2008; Maggs et al., 2008). Auch bei autoimmunmedierten Uveitiden des Menschen, wie der Fuchs-Uveitis und der Behçet-Krankheit, konnten Antikörper gegen Leptospiren im Serum nachgewiesen werden, die mit okularen Strukturen (Linse, Retina) kreuzreagieren (Verma et al., 2010; Verma et al., 2008).

2.3.2. Tigerschecken-Uveitis

2.3.2.1. Vorkommen und klinische Symptome

In mehreren Untersuchungen zur ERU fiel auf, dass Appaloosas ein erhöhtes Risiko haben an Uveitis zu erkranken. So stellten Appaloosas 24% der Uveitisfälle, aber nur 6,5% der gesamten Klinikpopulation in einer amerikanischen Studie dar (Angelos et al., 1988). Ähnliches konnte von Dwyer et al. (1995) bestätigt werden, bei denen 25% der Uveitisfälle von Appaloosas repräsentiert wurden und nur 10% der nicht-Uveitisfälle. Noch eindeutiger war das Ergebnis einer Schweizer Studie, in der bei 73% der an der Augenklinik vorgestellten Appaloosas ERU diagnostiziert wurde, im Vergleich zu nur 14% aller anderen Pferderassen (Spiess, 2010). In einer anderen Studie hatten 4,2% der Appaloosas Uveitis und waren damit signifikant häufiger betroffen als die Gesamtpopulation (McLaughlin et al., 1992). Neben den tigergescheckten Appaloosas sollen aber auch andere Tigerschecken häufiger an Uveitis erkranken (Gerhards, 2012).

Bei Appaloosas tritt außerdem gehäuft die schleichende Form der ERU auf, die im Gegensatz zur klassischen Form nicht schmerzhaft ist und nur mit geringen äußerlichen Entzündungsanzeichen einhergeht, aber durch die andauernde geringgradige Entzündung zur allmählichen Zerstörung und Degeneration der Augenstrukturen führt. So fallen Appaloosas ihrem Besitzer häufig erst durch „plötzliche“ Blindheit auf, da nie äußerliche Anzeichen der Uveitis bemerkt wurden. Bei der schleichenden Uveitis treten nur dezente äußerliche Symptome auf, die ohne Schmerzreaktion einhergehen. Dazu zählen gerötete Konjunktiven, geringgradige Trübung der Kornea fast ohne Gefäßeinsprossung, getrübbes Kammerwasser, Farbveränderung und Hyperpigmentierung der Iris, Degeneration der Corpora nigra, Irisatrophie und -fibrose, sowie Miosis (Gilger und Deeg, 2011). Die schleichende Entzündung führt jedoch zu vielen chronischen Augenveränderungen, die dann auch äußerlich sichtbar werden können oder zur Erblindung führen. So konnten bei Appaloosas mit ERU bei 38% Korneaulzerationen und bei 30% Korneanarben festgestellt werden. Bei 40% zeigten sich hintere Synechien, 74% hatten eine diffuse Katarakt und 29% eine Linsen(sub)luxation. Auch entwickelten 21% ein Glaukom und 25% eine Phthisis bulbi. Im Vergleich dazu entwickelt sich bei anderen Pferden als Appaloosas nur bei 8% ein Glaukom und bei 30% eine diffuse Katarakt (Dwyer, 1998; Gilger und Deeg, 2011).

Auch konnte festgestellt werden, dass bei Appaloosas bei 80% eine beidseitige Uveitis auftritt (Dwyer, 1998). Allgemein sind bei der schleichenden Uveitis meist beide Augen, wenn auch in unterschiedlicher Stärke, betroffen (Gilger und Deeg, 2011). Bei anderen Pferderassen tritt die ERU nur bei 13-16% beidseitig auf (Alexander und Keller, 1990; Gilger und Deeg, 2011; Wiehen, 2012), wobei auch höhere Werte von 35-50% beschrieben sind (Bartel, 2004; Dwyer, 1998; Szemes und Gerhards, 2000).

Die Tigerschecken-Uveitis ist außerdem nur selten mit einer intraokularen Leptospireninfektion assoziiert. So hatten fast 70% der Appaloosas einen negativen Leptospirenbefund, im Vergleich zu nur 22% bei allen Rassen (Wiehen, 2012). Auch in der Untersuchung von Kalsow und Dwyer (1998) konnte bei keinem der Appaloosas ein positiver Leptospirentiter festgestellt werden. Bei den anderen Rassen war dies nur bei 22% der Fall (Kalsow und Dwyer, 1998).

An Uveitis leidende Appaloosas haben ein höheres Erblindungsrisiko als andere Pferderassen. So kommt es bei 68% der Appaloosas zur ein- oder beidseitigen Erblindung, im Gegensatz zu nur 36% der anderen Pferde (Dwyer et al., 1995). Noch schlechter sind die Chancen, wenn bei Appaloosas ein positiver Leptospirentiter im Serum festgestellt wird. Bei gleichzeitiger intraokularer Leptospireninfektion zeigen Appaloosas sowohl Symptome der klassischen mit Schmerzen einhergehenden Uveitis, als auch die kontinuierliche Zerstörung der Augenstrukturen, wie bei der schleichenden Uveitis (Gilger und Deeg, 2011). Dann kommt es bei 100% zur einseitigen und bei 50% zur beidseitigen Blindheit. Bei seronegativen Appaloosas erblinden einseitig 72% und beidseitig 29%. Im Gegensatz dazu sind es bei anderen Pferderassen nur 49% einseitig und 17% beidseitig bei positivem Leptospirentiter, beziehungsweise 34% einseitig und 6% beidseitig bei negativem Leptospirentiter (Dwyer, 1998; Gilger, 2010).

2.3.2.2. Ätiologie

Die deutliche Prädisposition für Appaloosas und die viel schlechtere Prognose für die Sehfähigkeit werden mit genetischen Ursachen in Zusammenhang gebracht (Angelos et al., 1988; Brooks und Matthews, 2007; Gilger und Deeg, 2011; McLellan, 2005; Rutherford et al., 2008). Allgemein wird nicht nur für Appaloosas eine erbliche Disposition für die Erkrankung an ERU angenommen. Schon Ende der 80er Jahre wurde erkannt, dass Appaloosas ein höheres und Traber ein geringeres Risiko

haben an ERU zu erkranken, im Vergleich zu Vollblütern (Angelos et al., 1988). Auch Alexander und Keller (1990) fanden heraus, dass zwischen an ERU erkrankten Pferden (Trabern) häufig eine Verwandtschaft besteht.

In der Humanmedizin konnten bestimmte Augenerkrankungen mit bestimmten HLA-Typen (=Human Leukocyte Antigen) in Zusammenhang gebracht werden. So ist beispielsweise die Behçet Krankheit mit dem HLA-B51 und die Birdshot-Chorioretinopathie mit dem HLA-A29 assoziiert. HLAs sind Teil des MHC-Komplexes und stellen ein interzelluläres Kommunikationssystem dar, das eine entscheidende Rolle bei der Antigenerkennung zwischen Ag-präsentierenden Zellen und T-Zellen spielt. Kommt es zur HLA-expression auf der Oberfläche von Zellen des Auges, führt dies zu einer lokalen, also intraokularen Immunantwort (Nussenblatt, 1991).

Genauso wie in der Humanmedizin konnte bei Warmblütern die ERU mit dem MHC-I-Haplotyp ELA-A9 (= Equine Leukocyte Antigen) assoziiert werden. Über 40% der Warmblüter mit Uveitis besaßen diesen ELA-A9-Typ im Gegensatz zu 0% bei Warmblütern ohne Uveitis (Deeg et al., 2004).

Bei Appaloosas konnten vier Allele in der ELA-Region des MHC auf Chromosom 20 mit der ERU assoziiert werden, wobei sowohl MHC-I, als auch MHC-II Regionen betroffen waren. Die erhöhte Empfänglichkeit könnte durch eine verstärkte auto-Antigen Präsentation durch diesen bei Appaloosas vorkommenden MHC-Typ bedingt sein (Gilger und Deeg, 2011; Kaese et al., 2005; Rutherford et al., 2008).

Ein weiterer genetischer Zusammenhang könnte auch zwischen der Farbe der Appaloosas und dem Auftreten der ERU bestehen. Bei Appaloosas vom Leopard-Typ (Tigerschecke), also mit heller Grundfarbe und dunklen Punkten, kommt die ERU häufiger vor, als bei Appaloosas mit dunkler Grundfarbe und hellen Flecken am Rumpf (Schabracktiger) (Gilger und Deeg, 2011). Dies könnte mit dem geringeren Melaningehalt im Auge zusammenhängen (Brooks und Matthews, 2007), da Melanin nicht nur ein Pigment ist, sondern auch in der Immunabwehr eine Rolle spielt, indem es mit der protektiven T-Zell-Antwort und der Antikörper-medierten Phagozytose interferiert. Melanozyten phagozytieren außerdem Mikroorganismen und Fremdkörper und setzen Zytokine frei (Burkhart und Burkhart, 2005). Der Leopard-Komplex ist durch ein einziges Allel (LP) auf Chromosom 1 verursacht (Terry et al., 2004). Homozygote Träger (LP/LP) sind eher heller, haben also mehr weiße

Farbanteile, und weniger dunkle Punkte in den weißen Fellanteilen als heterozygote Träger (LP/lp) dieses Allels (Sponenberg et al., 1990). Bei homozygoten Trägern des Leopard-Komplex (LP/LP) wurde eine stark verringerte, bei heterozygoten (LP/lp) eine wenig verringerte Expression des TRPM1-Gens (= Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily M, Member 1), das auf diesem Allel liegt, festgestellt. TRPM1 spielt eine Rolle bei der durch Kalzium vermittelten Melanozytenproliferation, -differenzierung und dem Überleben dieser Zellen (Bellone et al., 2008). Die bei Homozygoten stark verringerte TRPM1-Expression mit der Folge einer gestörten Melanozytenfunktion könnte das gehäufte Auftreten der ERU bei diesem Farbschlag erklären.

2.3.3. Therapie

2.3.3.1. Konservative Therapie

Die Therapie der Uveitis zielt darauf ab, das Sehvermögen zu erhalten, die Entzündungsreaktion und ihre Folgen zu verringern und die oft starken Schmerzen zu lindern (Gerhards und Wollanke, 2001).

Dies wird einmal durch die Gabe von Mydriatika und Zykloplegika erreicht, die den schmerzhaften Krampf des Ziliarmuskels lösen und der Bildung von Synechien vorbeugen bzw. bereits bestehende Synechien lösen sollen. Dazu werden vorzugsweise Atropin-Tropfen oder -Salbe (1-2%) eingesetzt, die, wenn nötig, noch mit Phenylephrin (10%) kombiniert werden können (Gerhards und Wollanke, 2001; Gilger und Deeg, 2011). Ist mit dieser Therapie keine Mydriasis zu erreichen, kann Atropin, eventuell in Kombination mit Scopolamin, Phenylephrin oder Epinephrin, auch subkonjunktival injiziert werden (Gerhards und Wollanke, 2001).

Der zweite wichtige Eckpfeiler der Therapie ist die lokale und systemische Entzündungshemmung. Dazu stehen vor allem für die lokale Anwendung Glukokortikoide, wie Dexamethason-Tropfen und -Salben oder Prednisolon-Tropfen zur Verfügung. Auch die subkonjunktivale Injektion von Dexamethason, Prednisolon oder Betamethason ist zur Initialbehandlung des akuten Schubs geeignet (Gerhards und Wollanke, 2001). Die lokale Anwendung von NSAIDs ist auch möglich, jedoch sind sie weniger gut wirksam als die oben genannten Glukokortikoide (Gilger und Deeg, 2011). Zur systemischen Entzündungshemmung sind NSAIDs wie Flunixin-Meglumin und Phenylbutazon gut geeignet. Auch der systemische Einsatz von

Glukokortikoiden ist bei schweren Fällen in Erwägung zu ziehen (Gerhards und Wollanke, 2001; Gilger und Deeg, 2011). Die Therapie eines akuten Schubs sollte mindestens über ein bis zwei Wochen erfolgen und dann langsam ausgeschlichen werden, um einen plötzlichen Rückfall zu vermeiden (Gilger und Deeg, 2011).

2.3.3.2. Vitrektomie

Ein weiteres Ziel der Therapie ist das Verhindern der rezidivierenden Entzündungsschübe. Dies ist aber auf längere Sicht durch die konservative Therapie nur unzureichend möglich. Eine Möglichkeit um erneute Entzündungsschübe zu verhindern stellt die Vitrektomie dar (Gerhards und Wollanke, 2001; Gerhards et al., 1999; Gilger und Spiess, 2006; Werry und Gerhards, 1992).

Eine Vitrektomie sollte dann durchgeführt werden, wenn das Pferd schon mindestens zwei Entzündungsschübe hatte oder eindeutige klinische Veränderungen im Sinne der ERU bei der Augenuntersuchung festgestellt werden können. Sie ist jedoch nicht mehr sinnvoll, wenn bereits eine fortgeschrittene Katarakt oder Phthisis bulbi besteht. In diesen Fällen wäre eine Enukleation des Bulbus angezeigt, um dem Pferd weitere schmerzhaft Entzündungsschübe zu ersparen (Gerhards und Wollanke, 2001).

Durch die Vitrektomie werden Trübungen und entzündliche Einlagerungen aus dem Glaskörper entfernt, wodurch die Sehfähigkeit deutlich verbessert werden kann. Außerdem werden die im Glaskörper vorhandenen Leptospiren durch die Vitrektomie ausgespült, und ein erneutes Ansiedeln wird durch den Ersatz des zähen Glaskörpermateri als durch die wässrige Spülflüssigkeit und den Zusatz von Gentamicin zur Spülflüssigkeit verhindert, so dass das Auge die wenigen verbleibenden Leptospiren von selbst entfernen kann. Das lässt sich durch die Tatsache bestätigen, dass ein Jahr nach einer Vitrektomie keine Antikörper gegen Leptospiren mehr im Auge nachweisbar waren (Wollanke et al., 2004). Dadurch werden erneute Entzündungsschübe effektiv verhindert. So traten nach Vitrektomie bei 71-97% der Pferde keine erneuten Entzündungsschübe mehr auf (Frühauf et al., 1998; Tömördy, 2009; von Borstel et al., 2005; Winterberg und Gerhards, 1997).

Der Erfolg der Vitrektomie ist allerdings vom Vorhandensein intraokularer Leptospiren abhängig. So konnten durch Vitrektomie bei Leptospiren-positiven Pferden bei 82,5% weitere Entzündungsschübe verhindert werden. Wohingegen dies nur bei 17,5% der Leptospiren-negativen Pferde möglich war (Tömördy et al., 2010).

Bei Pferden ohne intraokulare Leptospireninfektion und ohne starke Trübungen und Einlagerungen im Glaskörper ist ein CsA-Implantat die sinnvollere Therapiemöglichkeit (Gilger, 2010).

2.3.3.3. Cyclosporin-Implantat

CsA erscheint aufgrund seiner T-Zellen hemmenden Wirkung für die Therapie der ERU, bei der hauptsächlich T-Zellen beteiligt sind (siehe Kapitel 2.3.1.2.), geeignet. Die Verwendung lokaler CsA-Tropfen (0,2-2%) alle 6-12 Stunden ist jedoch weniger effektiv zur Kontrolle der Uveitis als lokale Glukokortikoide, da CsA viel schlechter ins Augenninnere penetriert (Maggs et al., 2008). Um den Nachteil der schlechten Penetration von CsA zu umgehen, wurden CsA-Implantate entwickelt, die hohe und konstante CsA-Konzentrationen in der Uvea und dem hinteren Augensegment, also direkt am Ort der Entzündung, sicherstellen. Ein weiterer Vorteil der CsA-Implantate besteht darin, dass auf eine weitere lokale Behandlung mit Tropfen, Salben oder subkonjunktivalen Injektionen weitgehend verzichtet werden kann, was einerseits angenehmer für den Patienten selbst ist und aber auch dem Patientenbesitzer viel Arbeit erspart (Gilger und Spiess, 2006).

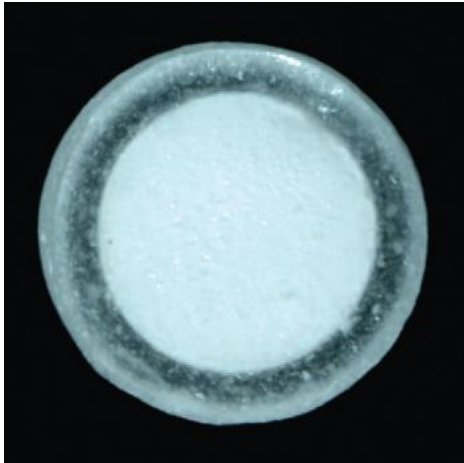


Abb. 2 Matrix-Reservoir CsA-Implantat für die suprachoroidale Implantation. Aus: Gilger et al., 2006, mit freundlicher Genehmigung von ARVO Journals

2.3.3.3.1. Intravitreales CsA-Implantat

Um hohe CsA-Konzentrationen im Glaskörper und der Uvea zu erreichen, wurde zuerst ein intravitreales Implantat entwickelt. Dieses besteht aus einem CsA-Kern, der von Polyvinylalkohol oder Silikon ummantelt wird und kontinuierlich CsA (4 µg/Tag) abgibt. Die Implantation erfolgt entweder im Stehen unter Sedation und

Lokalanästhesie oder in Vollnarkose, während einer Ruhephase der ERU, in der keine Anzeichen für eine aktive Entzündung vorliegen. Die dorsolaterale Konjunktiva wird auf einer Länge von 0,5 - 1 cm inzidiert. Darauf erfolgt 1 cm vom dorsolateralen Limbus entfernt und direkt temporal des Muskulus rectus dorsalis eine 3 mm große Sklerotomie. Als nächstes wird eine kleine Vitrektomie an der Inzisionsstelle durchgeführt, um vorfallenden Glaskörper zu entfernen. Dann wird das Implantat in den Glaskörper eingesetzt und mit einer Naht an der Sklera verankert. Die Sklera und Konjunktiva werden darauf mit Nähten verschlossen. Zur Nachbehandlung werden antibiotische und Atropin-Augentropfen/-salben über eine Woche und Flunixin-Meglumin systemisch über fünf Tage verabreicht (Gilger et al., 2000a; Gilger et al., 2000b; Gilger et al., 2001).

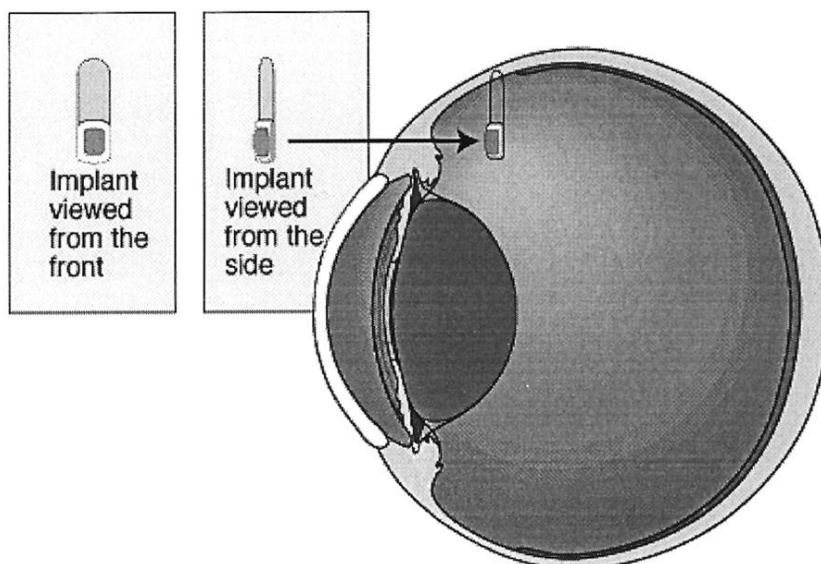


Abb. 3 Implantationsstelle des intravitrealen CsA-Implantats. Aus Gilger et al., 2001, mit freundlicher Genehmigung der American Veterinary Medical Association

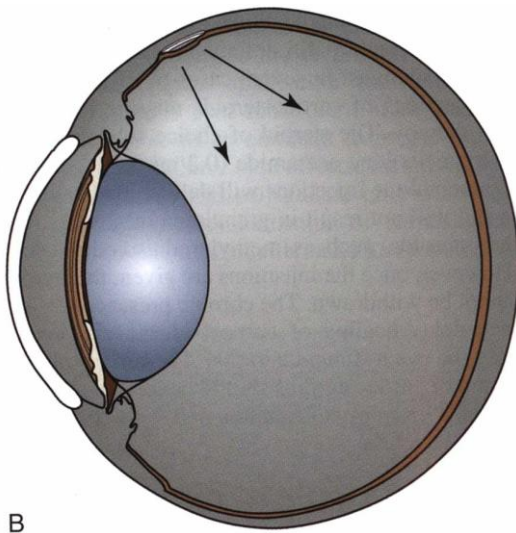
Bei der Anwendung dieser Implantate an gesunden Augen traten bei 12,5% Komplikationen (Korneaödem, Hypopyon, Miosis, Blepharospasmus) auf, die auf eine Traumatisierung der Linse und eine bakterielle Endophthalmitis während der Operation zurückgeführt werden konnten und zur Entstehung einer Phthisis bulbi führten. Bei den restlichen 87,5% der operierten Pferde traten nur milde Reizerscheinungen in den ersten Tagen nach der Operation auf, und es konnten weder ERG- (Elektroretinogramm) noch langfristige histologische Veränderungen festgestellt werden (Gilger et al., 2000a).

Da der Einsatz dieses CsA-Implantats bei einer induzierten Uveitis bei Pferden sowohl klinisch als auch histologisch zu signifikant geringeren Entzündungsanzeichen führte (Gilger et al., 2000b), wurde es schließlich auch zur Therapie der ERU eingesetzt. Es wurde bei Pferden implantiert, die vorberichtlich eine chronische rezidivierende Uveitis mit häufigen Schüben über Jahre hatten, aber noch sehend waren. Nach der Implantation traten nur noch bei 18,75 - 34,8% der Pferde erneute Entzündungsschübe auf, wobei diese überwiegend milder, kürzer und besser mit anti-inflammatorischen Medikamenten therapierbar waren als vor der Operation (Gilger et al., 2001; Wilkie et al., 2001). Erneute Schübe treten außerdem gehäuft in den ersten 35 bis 40 Tagen nach der Operation auf, da erst nach diesem Zeitraum ausreichende Wirkstoffkonzentrationen durch die kontinuierliche Abgabe vom Implantat erreicht werden, um weitere Schübe zu unterdrücken (Brooks und Matthews, 2007; Gilger und Deeg, 2011). Die Häufigkeit der Schübe konnte von 7,5 pro Jahr auf 0,36 pro Jahr gesenkt werden (Gilger et al., 2001), und etwa ein Jahr nach Operation waren noch 78 - 87,5% der Pferde sehend (Gilger et al., 2001; Wilkie et al., 2001), im Gegensatz zu weniger als 10% bei konservativ therapierter Uveitis (Dwyer, 1998). Jedoch traten gehäuft Komplikationen auf. So kam es während der Operation bei 62,5% zum Austritt von verflüssigtem Glaskörper und bei 37,5% zu Einblutungen in den Glaskörper (Gilger et al., 2001). Innerhalb von Wochen bis Monaten nach der Operation kam es bei 8,7 - 12,5% zur Entstehung eines Glaukoms, bei 6 - 8,7% entwickelte sich eine mature Katarakt, bei 6 - 13% löste sich die Retina ab und bei 8,7% kam es zu einer Phthisis bulbi (Gilger et al., 2001; Wilkie et al., 2001). Das gehäufte Auftreten von Komplikationen wurde damit begründet, dass eine invasive Operation in den durch viele Entzündungsschübe vorgeschädigten und damit anfälligen Augen durchgeführt wurde (Gilger und Spiess, 2006).

2.3.3.3.2. Suprachoroidales CsA-Implantat

Um die bei intravitrealer Implantation gehäuft auftretenden Komplikationen zu verringern, wurde eine weniger invasive Methode gesucht. Das episklerale Einsetzen eines CsA-Implantats erzeugte jedoch keine therapeutischen CsA-Konzentrationen im Glaskörper, der Choroidea und der Retina und reduzierte nicht die Häufigkeit der Schübe bei an ERU erkrankten Pferden (Gilger et al., 2006). Dies konnte darauf zurückgeführt werden, dass CsA die Sklera in vitro nur unzureichend penetriert (Gilger et al., 2006), was in einer anderen in vitro Studie jedoch nicht bestätigt

werden konnte, da CsA darin sehr schnell und in großer Menge durch die Sklera diffundierte (Roberge et al., 2001). Eine suprachoroidale Implantation dagegen, bei der das CsA-Implantat direkt der Choroidea anliegt, erreicht therapeutische CsA-Konzentrationen im Glaskörper, der Choroidea, der Retina und dem Ziliarkörper, obwohl der starke Blutfluss in der Choroidea einen großen Teil des Arzneimittels wegspülen müsste (Gilger et al., 2006).



B

Abb. 4 Lage des suprachoroidalen CsA-Implantats. Der Wirkstoff breitet sich in Pfeilrichtung aus. Aus: Gilger und Deeg, 2011, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die Implantation wird unter Vollnarkose durchgeführt. Dabei wird die Konjunktiva am dorsolateralen Bulbus über eine 1 cm lange Inzision eröffnet. Darauf wird 8 mm vom Limbus entfernt und direkt lateral des M. rectus dorsalis ein 7 mm großer rechtwinkliger Skleralappen abpräpariert. Das Implantat wird unter den Skleralappen direkt auf die nun sichtbare schwarze Uvea gelegt und die Inzisionen der Sklera und Konjunktiva werden vernäht. Postoperativ werden Atropin- und antibiotische Augentropfen/-salben über 1 Woche und Flunixin-Meglumin über 5 Tage systemisch verabreicht.

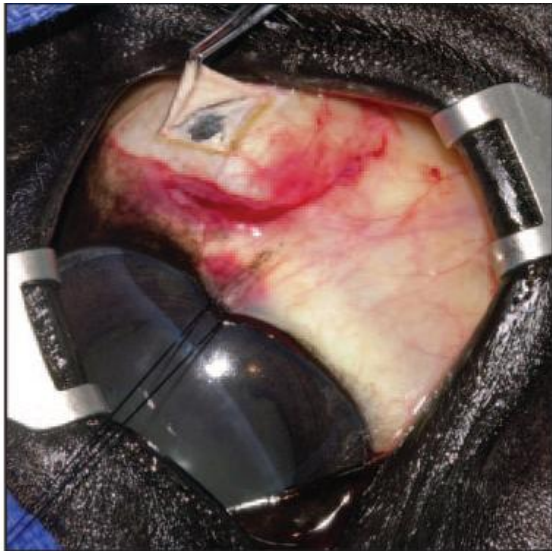


Abb. 5 Implantationsstelle des CsA-Implantats direkt auf der schwarzen Uvea. Aus: Gilger et al., 2006, mit freundlicher Genehmigung von ARVO Journals

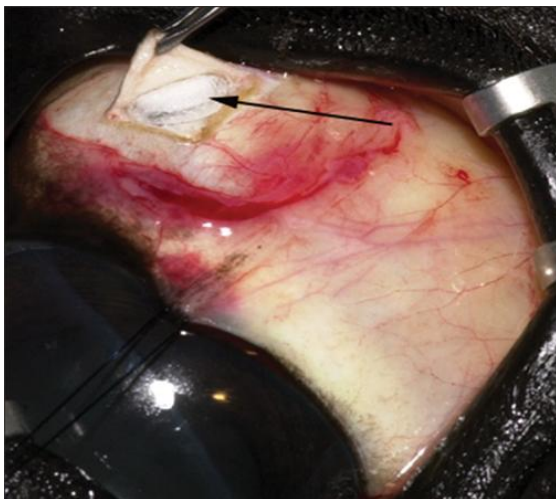


Abb. 6 Unter den Skleralappen eingelegtes CsA-Implantat (Pfeil). Aus: Gilger und Deeg, 2011 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Geeignete Kandidaten für die Implantation sind Pferde mit häufigen Rückfällen nach Absetzen der konservativen Therapie, die zum Operationszeitpunkt keine akuten Entzündungszeichen zeigen und noch keine schweren chronischen Augenveränderungen (z. B. Katarakt, Glaukom) aufweisen. Ungeeignet dagegen sind Pferde mit aktiver Entzündung, die nicht auf die entzündungshemmende Therapie ansprechen, da CsA hauptsächlich immunsuppressiv und nicht entzündungshemmend wirkt und da bei Operation akut entzündeter Augen gehäuft Komplikationen auftreten können (Gilger und Spiess, 2006).

Durch das suprachoroidale CsA-Implantat kann die Häufigkeit der Uveitisschübe von 0,54 pro Monat auf 0,09 pro Monat gesenkt werden (Gilger et al., 2006). Erneute

Schübe traten bei 11 - 50% der Pferde auf, wobei bei letzterem Ergebnis auch einmalige und milde Rezidive berücksichtigt wurden (Gilger et al., 2010; Tömördy, 2009). Bei 10% traten nach der Operation Komplikationen auf. So kam es bei 3,8% zu einer oberflächlichen Korneaulzeration, bei 3,8% zur Progression einer schon bestehenden Katarakt und bei 2,5% zur Entstehung eines Glaukoms. Es trat jedoch, im Gegensatz zur intravitrealen Implantation, keine Retinaablösung in direktem Zusammenhang mit der Operation auf. Das Erblindungsrisiko lag zwischen 15 und 21% bei einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14 bzw. 28 Monaten, wobei als Hauptursachen dafür persistierende Uveitisschübe, Glaukom, mature Katarakt und Retinaablösung vorkamen (Gilger et al., 2006; Gilger et al., 2010). Das Risiko an erneuten Uveitisschüben zu erblinden nahm nach 36 bis 48 Monaten wieder zu, was darauf zurückzuführen ist, dass das CsA-Implantat CsA über einen Zeitraum von etwa 38 Monaten freisetzt. Daher wäre eine wiederholte CsA-Implantation nach spätestens 48 Monaten sinnvoll. Jedoch zeigen 75% der operierten Augen nach 48 Monaten keine erneuten Uveitisschübe. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass autoreaktive T-Zellen nach langer Hemmung durch CsA anergisch werden und nicht mehr auf ihr auto-Antigen ansprechen oder dass es zum Einwandern von regulatorischen T-Zellen ins Auge kommt, die die Autoimmunreaktion verhindern (Gilger et al., 2010). Auch wurde festgestellt, dass CsA in vitro das Leptospirenwachstum hemmt und somit auch einen direkten Einfluss auf die durch Leptospiren verursachte ERU haben könnte (Gilger et al., 2006). Andererseits konnten bei insgesamt 6 von 8 Pferden mit noch widerkehrenden Schüben von ERU, die wegen ERU ein CsA-Implantat eingesetzt bekommen hatten, aus Glaskörpermaterial Leptospiren angezüchtet werden. Aus Kammerwasser und Proben aller 8 Glaskörper konnten mittels MAR Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen werden. Nach Vitrektomie und Implantatentfernung sistierten bei allen 8 Pferden die Schübe (Gerhards, 2013).

Bei Einsatz eines CsA-Implantats sind jedoch noch einige Aspekte zu berücksichtigen. So ist das suprachoroidale CsA-Implantat weder auf dem amerikanischen noch europäischen Markt für Pferde zugelassen, und das Zulassungsverfahren bei der FDA wurde 2008 gestoppt (U.S. Food and Drug Administration, 2013). Laut § 56a des Arzneimittelgesetzes wäre somit theoretisch nur eine Umwidmung im Sinne eines Herstellen Lassens in einer Apotheke möglich,

was sich aber aufgrund der komplexen Galenik bei solch einem langfristig Wirkstoff-abgebendem Präparat schwierig gestaltet ("Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)," 12.12.2005). Außerdem ist es wichtig, dass eine eindeutige Diagnose gestellt wird, da es nur bei der ERU wirksam ist. Weitere Nachteile bestehen darin, dass die Implantation unter Vollnarkose durchgeführt werden sollte und dass die Sicht beeinträchtigende Trübungen und Einlagerungen im Glaskörper nicht entfernt werden, was eine zusätzliche Vitrektomie nötig machen würde (Gilger et al., 2010).

Allgemein sollte eine Vitrektomie durchgeführt werden, wenn eine intraokulare Leptospireninfektion besteht oder starke Glaskörpertrübungen vorhanden sind. (Gilger, 2010; Spiess, 2008). Ansonsten wäre der Einsatz eines suprachoroidalen CsA-Implantats zu empfehlen, da dies - nach Spiess (2008) - die weniger invasive und mit weniger Komplikationen behaftete Methode im Vergleich zur Vitrektomie darstellen soll.

2.3.3.4. Therapie der Tigerschecken-Uveitis

Eine konservative Therapie der Tigerschecken-Uveitis hat meist nur geringe Erfolgsaussichten, da die schleichende Uveitis, trotz Therapie und ohne äußere Anzeichen, langsam und progressiv zur Zerstörung des Auges und zur Erblindung führt (Gilger und Deeg, 2011). Eine Vitrektomie führt meist nur zur Verhinderung der entzündlichen Schübe und ist dann sinnvoll, wenn die ERU durch Leptospiren verursacht wird, da sie diese effektiv aus dem Auge entfernt (Tömördy et al., 2010). Die Tigerschecken-Uveitis ist jedoch nur selten durch Leptospiren verursacht (Wiehen, 2012). Daher könnte der Einsatz eines suprachoroidalen CsA-Implantats, wenn jenes zugelassen wäre, nützlich sein, um die schleichende Entzündung über einen langen Zeitraum zu unterdrücken. Die Häufigkeit der Erblindung bei Appaloosas konnte durch Einsatz des CsA-Implantats auf 12% gesenkt werden, im Vergleich zu 81% der Appaloosas ohne Implantat (Gilger et al., 2010).

3. Material und Methoden

3.1. Patientengut

Zur Auswertung im Hinblick auf eine Besonderheit der Uveitis bei Appaloosas und anderen Tigerschecken wurden alle Krankenunterlagen der in den Jahren 1998-2012 an der Klinik für Pferde der LMU München wegen Uveitis vorgestellten Pferde herangezogen. Insgesamt waren dies 2263 Pferde. Darunter befanden sich 69 Appaloosas, 28 Knabstrupper, sowie 13 andere Pferde mit Tigerscheckung. Als Vergleichspopulation dienten 1000 Pferde ohne Uveitis, die in den Jahren 2008/2009 an der Klinik vorgestellt wurden. Die verwendeten Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 in Schrift und Form gebracht und umfassen Rasse, Farbe, Alter, Geschlecht, betroffene(s) Auge(n), Leptospirenbefunde und die Verlaufsform der Uveitis, die anhand des Vorberichts und der Augenuntersuchungsbefunde bestimmt wurde. Zusätzlich wurde noch von den Appaloosas, Knabstruppern, sonstigen Tigerschecken, sowie zum Vergleich von 100 Warmblütern und den Paint Horses die Augenuntersuchungsbefunde ausgewertet und der Anteil erblindeter Pferde ermittelt.

3.2. Ophthalmologische Untersuchung

Die ophthalmologischen Untersuchungen waren von den an der Klinik für Pferde der LMU München angestellten Tierärzten¹ durchgeführt und mittels eines Augenuntersuchungsbogens dokumentiert worden. Der Untersuchungsgang:

Schon beim Hereinführen der Patienten in den Untersuchungsraum wurde auf Anzeichen einer Sehbehinderung, wie gesenkte Kopf-Hals-Haltung, Kopfschiefhaltung oder vorsichtige Bewegungen, geachtet. Darauf erfolgte eine Beurteilung der Sehfähigkeit mit Hilfe des Drohreflexes, konsensuellen Pupillarreflexes und Lidschlussreflexes auf plötzlichen starken Lichteinfall. Im Folgenden wurden die Augäpfel von vorne auf Größe und Symmetrie beurteilt und es wurde auf auffällige Verletzungen und Umfangsvermehrungen geachtet. Nach der adspektorischen Untersuchung der Augenumgebung, der Lider, der Konjunktiva/Sklera und der Nickhaut, erfolgte mit Hilfe einer Hammerlampe (Fa. Karl Zeiss), gegebenenfalls einer Kopfbandlupe (Stereo Work Master 2.2x EMO) sowie eine Handspaltlampe (unterschiedlicher Hersteller) die genaue Untersuchung der

¹ Bei Begriffen wie Tierärzten, Untersuchern, Haltern, Besitzer sind stets auch die weiblichen Bezeichnungen (Tierärztinnen, Untersucherinnen, Halterinnen, Besitzerinnen etc.) gemeint.

Hornhaut, der vorderen Augenkammer, der Iris und der vorderen Linsenfläche. Die Untersuchung der hinteren Augensegmente wurde nach Weitstellung der Pupille mit Tropicamid (Mydriaticum Stulln, Fa. Pharma Stulln GmbH) mit Hilfe eines direkten Ophthalmoskops (Ophthalmoskop Beta 200, HEINE Optotechnik GmbH & Co. KG) durchgeführt. Dabei wurden die Linse, der Glaskörperraum, die Papilla optica, die Retinagefäße, das Tapetum lucidum sowie das Tapetum nigrum beurteilt. Wenn die hinteren Augensegmente aufgrund starker Trübungen der Hornhaut, der Linse oder des Glaskörpers oder einer nicht behebbaren Miosis nicht einsehbar waren, wurde eine transpalpebrale Ultraschalluntersuchung (7,5 MHz Linearschallkopf) durchgeführt, bei der insbesondere auf Trübungen oder Verlagerungen der Linse, Einlagerungen im Glaskörperraum sowie die Lage der Netzhaut geachtet wurde und gegebenenfalls (bei unterschiedlichen Bulbusgrößen) Längsachsenmessungen vorgenommen wurden. Bei Bedarf erfolgte die Durchführung weiterer Untersuchungen, wie die Messung des intraokularen Drucks (IOD) mit Hilfe eines Tono-Pen XL® (Medtronic Solan) oder das Anfärben der Hornhaut mittels Fluoreszein-Test (Fluoreszein SE THILO®, Alcon).

Vor oder nach der ophthalmologischen Untersuchung wurden die Besitzer bzw. jeweiligen Halter der Pferde von dem behandelnden Tierarzt der Klinik zu dessen Krankengeschichte befragt. Dabei wurde vor allem auf die Anzahl und Häufigkeit beobachteter Entzündungsschübe, dabei aufgetretene Symptome und eine gegebenenfalls durchgeführte Vorbehandlung durch den Haustierarzt oder Besitzer eingegangen.

Die bei der ophthalmologischen Untersuchung und durch den Vorbericht erhobenen und in den Augenuntersuchungsbogen eingetragenen Befunde wurden mit Hilfe einer Excel Tabelle dokumentiert und aufbereitet.

3.3. Leptospirenuntersuchung

Die Untersuchung auf eine intraokulare Leptospireninfektion erfolgte entweder nach Entnahme von Kammerwasser durch eine limbale Parazentese in Kurznarkose oder während einer Vitrektomie des kontralateralen Auges, oder aus Glaskörpermaterial, das am Anfang einer durchgeführten Vitrektomie entnommen wurde. Die gewonnenen Proben wurden noch am selben Tag verschickt und am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in Oberschleißheim untersucht. Sowohl Kammerwasser, als auch Glaskörperproben wurden mittels MAR, ELISA und PCR

auf Leptospirenantikörper bzw. -DNA untersucht. Zum Teil wurde auch ein direkter Leptospirennachweis mittels kultureller Untersuchung der Glaskörperproben durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in positiv oder negativ eingeteilt und in die Excel-Tabelle aufgenommen.

Die Häufigkeit positiver und negativer Leptospirenbefunde bei den Appaloosas, Knabstruppern und den restlichen Tigerschecken wurde mit denen der anderen Pferde verglichen. Außerdem wurde versucht, einen Bezug zu Farbschlägen und der Verlaufsform der Uveitis herzustellen.

3.4. Einteilung der Verlaufsform der Uveitis

Anhand der ophthalmologischen Untersuchung und des Vorberichts wurden die aufgenommenen Patienten soweit möglich in Pferde mit schleichender Uveitis und Pferde mit klassischer Uveitis eingeteilt.

Kriterien für die Einstufung als schleichende Uveitis waren, dass vorberichtlich nie Entzündungen aufgetreten bzw. registriert worden sind oder nur ab und zu leichte Reizerscheinungen bemerkt wurden, die sich aber ohne Behandlung besserten. Auch vorberichtlich ohne Vorzeichen plötzlich aufgetretene Verminderung der Sehfähigkeit oder Blindheit sowie plötzlich aufgefallene Trübungen im Auge wurden zu dieser Gruppe gezählt. Ein zweites Kriterium für die Einstufung in diese Gruppe waren weit fortgeschrittene Augenveränderungen, wie Katarakt, Linsenluxation und Phthisis bulbi, trotz nur einmalig kürzlich aufgefallenen Entzündungsanzeichen.

Kriterien für die Einstufung als klassische Uveitis waren vorberichtlich mehrmalige deutlich sichtbare Entzündungsschübe, die mit Lidkneifen, Tränenfluss, Lichtscheue und Schwellungen der Augenlider einhergingen. Auch Pferde mit in der Klinik diagnostizierten Veränderungen einer akuten Uveitis, wie Fibrin in der vorderen Augenkammer oder Trübung der Hornhaut mit zirkulärer Gefäßeinsprossung wurden dieser Gruppe zugeordnet.

Die Häufigkeit des Vorkommens der schleichenden und klassischen Uveitis wurde zwischen der Tigerscheckengruppe und den anderen Pferden verglichen. Auch wurde versucht, einen Zusammenhang des Uveistyps mit dem Leptospirenbefund und der Farbe herzustellen.

3.5. Einteilung der Schecken

3.5.1. Einteilung der Gruppen nach Erkrankung

Die aufgenommenen Tigerschecken (Appaloosas, Knabstrupper und sonstige Tigerschecken) sowie die Paint Horses – als typische Plattenschecken - wurden anhand der Diagnose in 4 große Gruppen eingeteilt.

1. Pferde mit Uveitis
2. Pferde mit Augenerkrankungen, die häufig mit einer Uveitis assoziiert sind (Glaukom, Katarakt, Linsen(sub)luxation, Netzhautablösung)
3. Pferd mit anderen Augenerkrankungen
4. Pferde mit Erkrankungen ohne Augenbeteiligung

Pferde wurden der Gruppe 2 zugeordnet, wenn neben der diagnostizierten Augenerkrankung noch weitere für Uveitis typische Symptome bestehen, z.B. entzündliche Einlagerungen im Glaskörper, entzündliche Auflagerungen auf der Linse, hintere Synechien, vorberichtliche Entzündungsschübe, oder bei der pathologischen Untersuchung des Auges nach Bulbusexstirpation oder Euthanasie des Pferdes Anzeichen für eine Uveitis vorlagen. Es wurde die Häufigkeit des Vorkommens von Uveitis und von mit Uveitis assoziierten Erkrankungen zwischen den Tigerschecken und den Paint Horses verglichen.

3.5.2. Einteilung der Gruppen nach Farbe

Die Gruppe der Appaloosa, Knabstrupper und Tigerschecken wurde, soweit in den Krankenakten vermerkt, in 2 große Farbgruppen eingeteilt.

1. Tigerschecken und Pferde mit vorwiegend weißer/heller Grundfarbe
2. Pferde mit vorwiegend dunkler Grundfarbe (Schabrackenschecken)

Die Häufigkeit der Uveitis wurde zwischen diesen beiden Gruppen verglichen.

3.6. Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurden diese in Microsoft Excel 2010 aufgenommen und kodiert und mit Hilfe von SPSS 15 (Statistik Software) analysiert. Die Auswertung umfasst die Punkte Rasse, Farbe, Alter, Geschlecht, betroffene Augen, Verlaufsform der Uveitis, Leptospirenbefund, Befunde der Augenuntersuchung und Blindheit, wobei sich diese Arbeit auf die Rassen Appaloosas und Knabstrupper und den Farbschlag der Tigerschecken konzentriert, um Besonderheiten dieser Rassen bzw.

dieses Farbschlags im Vergleich zu anderen Rassen bzw. Farbschlägen herauszufinden. Die Zusammenhänge zwischen der Rasse bzw. dem Farbschlag und den anderen Untersuchungspunkten wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests und des t-Tests auf Signifikanz geprüft.

χ^2 wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - \frac{n_{i+}n_{+j}}{n})^2}{\frac{n_{i+}n_{+j}}{n}} = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

n_{ij} = tatsächliche Häufigkeit; e_{ij} = erwartete Häufigkeit

T wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$T = \sqrt{n} \frac{\bar{X} - \mu_0}{S}$$

\bar{X} = arithmetisches Mittel; μ_0 = Erwartungswert; S = empirische Standardabweichung

Das Signifikanzniveau dieser Arbeit wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Somit sind Signifikanzwerte $p < \alpha=0,05$ als signifikant anzusehen. Signifikanzwerte $p < \alpha=0,001$ werden als hoch-signifikant und Signifikanzwerte $\alpha=0,01 < p < \alpha=0,05$ als schwach-signifikant eingestuft.

Außerdem wurde das relative Risiko einer Rasse an Uveitis zu erkranken nach folgender Formel berechnet:

$$RR = \frac{n_{11}/n_{11} + n_{12}}{n_{21}/n_{21} + n_{22}}$$

Zur Verdeutlichung der Untersuchungsergebnisse wurden diese durch Tabellen und Graphiken veranschaulicht.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Stichprobe

2263 Pferde mit ERU wurden in den Jahren 1998-2012 an der Klinik für Pferde der LMU München vorgestellt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die jährlich vorgestellten ERU Patienten.

Tabelle 1 Uveitispatienten an der LMU München pro Jahrgang

Jahr	ERU-Patienten
1998	119
1999	183
2000	177
2001	187
2002	173
2003	149
2004	152
2005	165
2006	134
2007	114
2008	137
2009	168
2010	137
2011	131
2012	137
Gesamt	2263

Von diesen wurden 1772 (78,3%) auf Leptospiren untersucht. 1480 (65,4%) Untersuchungen verliefen positiv und 292 (12,9%) negativ. 491 (21,7%) Pferde wurden nicht auf Leptospiren untersucht.

2260 Pferde konnten einer Rasse zugeteilt werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die registrierten Rassen.

Tabelle 2 Anzahl der Uveitispatienten je Rasse

Rasse	Anzahl
Warmblut (deutsch)	1124
Warmblut (Ausland)	144
Vollblut	55
Araber	97
Traber	88
Kleinpferd	134
Quarter Horse	88
Paint Horse	24
Appaloosa	69
Knabstrupper	28
Haflinger	35
Isländer	201
Fjordpferd	14
Tinker	10
Criollo	9
Friese	63
Pinto	10
Iberische Pferde	39
Lippizaner	5
Paso Peruano	4
Kaltblut	19
Gesamt	2260

Das Durchschnittsalter der Pferde lag bei 8,3 Jahren. Insgesamt wurden 932 Stuten, 1100 Wallache und 230 Hengste untersucht.

Bei 2226 Pferden wurde die Farbe registriert. Darunter befanden sich 1019 Braune, 468 Fuchse, 274 Schimmel, 255 Rappen, 78 Tigerschecken, 70 Schecken, 45 Falben und 17 „Sonstige“ (Palomino, Isabell, Cremello). Die Tigerschecken konnten 11 verschiedenen Rassen zugeordnet werden, über die Tabelle 3 einen Überblick gibt.

Tabelle 3 Rassezugehörigkeit der Tigerschecken

Kleinpferd	An- zahl	Warmblut	An- zahl	Kaltblut	An- zahl	Sonstige	An- zahl
Pony	3	Deutsches Reitpferd	2	Noriker	1	Appaloosa	46
Shetland- pony	2					Knabstrupper	19
Welshpony	1					Andalusier- Mix	1
Deutsches Reitpony	1					Criollo	1
Polopony	1						

4.2. Rasse

Bei 2260 Pferden mit Uveitis konnte eine Rasseneinteilung vorgenommen werden. Zusätzlich wurden noch 1000 Pferde, die nicht an Uveitis erkrankt waren und in den Jahren 2008/2009 an der Klinik für Pferde der LMU München vorgestellt wurden, nach ihrer Rasse eingeteilt. Diese beiden Gruppen wurden verglichen, um eine Rassedisposition für die Erkrankung an Uveitis herauszufinden. Abbildung 7 zeigt je Rasse die relative Häufigkeit der Pferde, die an Uveitis erkrankten, im Vergleich zu anderen Erkrankungen.

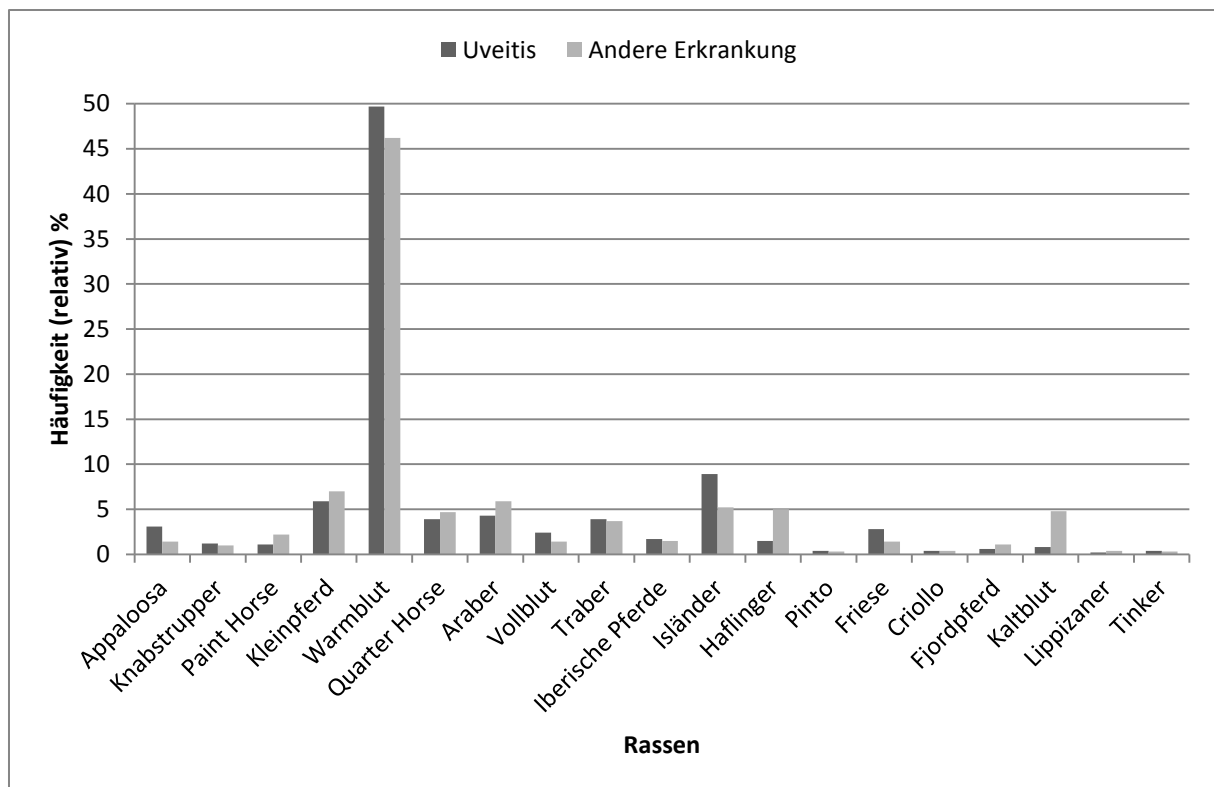


Abb. 7 Vergleich der Häufigkeit der Uveitis und anderer Erkrankungen je Rasse

Bei der Auswertung der Daten mittels χ^2 -Test konnte festgestellt werden, dass Appaloosas ($\chi^2=7,065$; $p=0,0079$), Isländer ($\chi^2=12,574$; $p=0,0004$) und Friesen ($\chi^2=5,305$; $p=0,0213$) signifikant häufiger an Uveitis erkranken als andere Rassen. Dagegen scheinen Kaltblüter ($\chi^2=54,220$; $p<0,0001$), Haflinger ($\chi^2=32,749$; $p<0,0001$) und Paint Horses ($\chi^2=5,974$; $p=0,0145$) seltener betroffen zu sein. Da die Klinikpopulation eines Jahrgangs deutlichen Schwankungen unterliegen kann, wurde für den hier durchgeführten Vergleich zusätzlich das relative Risiko einer Uveitis für jede Rasse berechnet und damit das obige Ergebnis überprüft. Um die Populationsgröße einer Rasse zu bestimmen, wurde auf Daten der TGRDEU (Zentralen Dokumentation tiergenetischer Ressourcen in Deutschland) der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung zurückgegriffen, die die Bestandszahl der in den Herdbüchern eingetragenen Tiere wiedergibt (Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, 2011). Um jährliche Schwankungen auszugleichen, wurde die durchschnittliche Anzahl der eingetragenen Tiere der letzten 10 Jahre berechnet. Das relative Risiko einer Rasse an Uveitis zu erkranken wurde im Vergleich zum Warmblut aus deutschen Zuchtgebieten wiedergegeben. Diese Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Relatives Risiko einer Rasse an Uveitis zu erkranken im Vergleich zum deutschen Warmblut

Rasse	Anzahl Herdbuchtiere	Anzahl Uveitispatienten	Relatives Risiko
Appaloosa	971	69	7,9
Knabstrupper	300	28	10,5
Paint Horse	539	24	5,06
Quarter Horse	4118	88	2,4
Araber	2851	97	3,8
Vollblut	2732	55	2,2
Traber	2158	88	4,6
Iberische Rassen	127	39	34,5
Isländer	6084	201	3,7
Haflinger	6922	35	0,6
Pinto	679	10	1,6
Friese	1440	63	4,9
Criollo	124	9	8,1
Fjordpferd	1274	14	1,2
Kaltblut	5320	19	0,4
Lippizaner	90	5	6,1
Tinker	659	10	1,7
Warmblut (deutsch)	124927	1124	-

Appaloosas haben auf Grundlage dieser Daten ein 7,9 fach und Knabstrupper ein 10,5 fach größeres Risiko an einer Uveitis zu erkranken als Warmblüter. Da die Herdbuchzahlen nur einen ungefähren Überblick über die tatsächliche Populationsgröße zulassen, da man davon ausgehen kann, dass ein unterschiedlicher Anteil der Pferde je Rasse in den Herdbüchern eingetragen ist, dürfen diese Ergebnisse nicht überbewertet werden. Gerade bei numerisch sehr kleinen Rassen, wie den Lippizanern, Criollos und iberischen Rassen, sind die erhaltenen Ergebnisse sicher nicht aussagekräftig.

Fasst man die beiden durchgeführten Auswertungen zusammen, fällt auf, dass in beiden Auswertungen Appaloosas deutlich überrepräsentiert sind und dass Kaltblüter und Haflinger deutlich seltener an Uveitis erkranken.

4.3. Farbe

Die an Uveitis erkrankten Pferde wurden in 8 verschiedene Farbschläge eingeteilt. Die Häufigkeit jedes Farbschlags bei Pferden mit Uveitis wurde mit der Häufigkeit des Farbschlags bei nicht an Uveitis erkrankten Pferden verglichen. Dazu wurde von

1000 Pferden aus der Klinikpopulation der Jahre 2008/2009, die nicht an Uveitis erkrankt waren, die Farbe registriert. In Abbildung 8 ist die relative Häufigkeit der einzelnen Farbschläge bei erkrankten und nicht erkrankten Pferden dargestellt. Mittels des χ^2 -Tests konnte festgestellt werden, dass Tigerschecken ($\chi^2=4,309$; $p=0,0379$) und Rappen ($\chi^2=9,815$; $p=0,0017$) signifikant häufiger an Uveitis erkranken, als Pferde anderer Farben. Normale Schecken dagegen waren seltener an Uveitis erkrankt ($\chi^2=4,131$; $p=0,0421$).

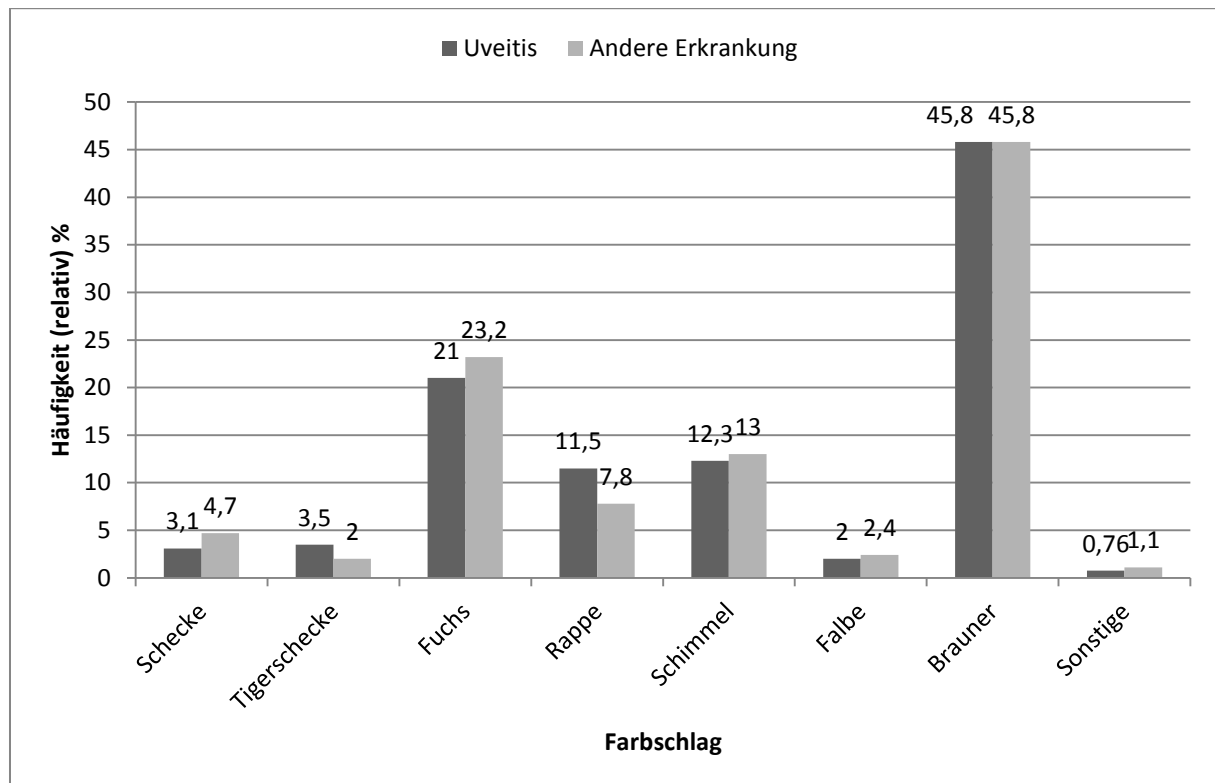


Abb. 8 Vergleich der Häufigkeit der Uveitis und anderer Erkrankungen je Farbschlag

4.4. Alter

Die untersuchten Pferde waren zwischen 6 Monaten und 26 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 8,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 4,43 Jahren. Die Altersverteilung der einzelnen Rassen ist in Abbildung 9 dargestellt. Mit Hilfe des t-Tests konnte ermittelt werden, dass das Durchschnittsalter der Knabstrupper ($t=4,599$; $p<0,001$), Criollos ($t=2,121$; $p=0,034$), Haflinger ($t=4,05$; $p<0,001$), Appaloosas ($t=5,1$; $p<0,001$), Fjordpferde ($t=2,156$; $p=0,031$), Kleinpferde ($t=3,009$; $p=0,003$) und Isländer ($t=2,984$; $p=0,003$) signifikant höher war als das Durchschnittsalter von 8,3 Jahren. Dagegen waren Paint Horses ($t=-2,493$; $p=0,013$), Quarter Horses ($t=-2,117$; $p=0,034$) und Warmblüter (deutsch) ($t=-4,777$; $p<0,001$) signifikant jünger als die Durchschnittspopulation.

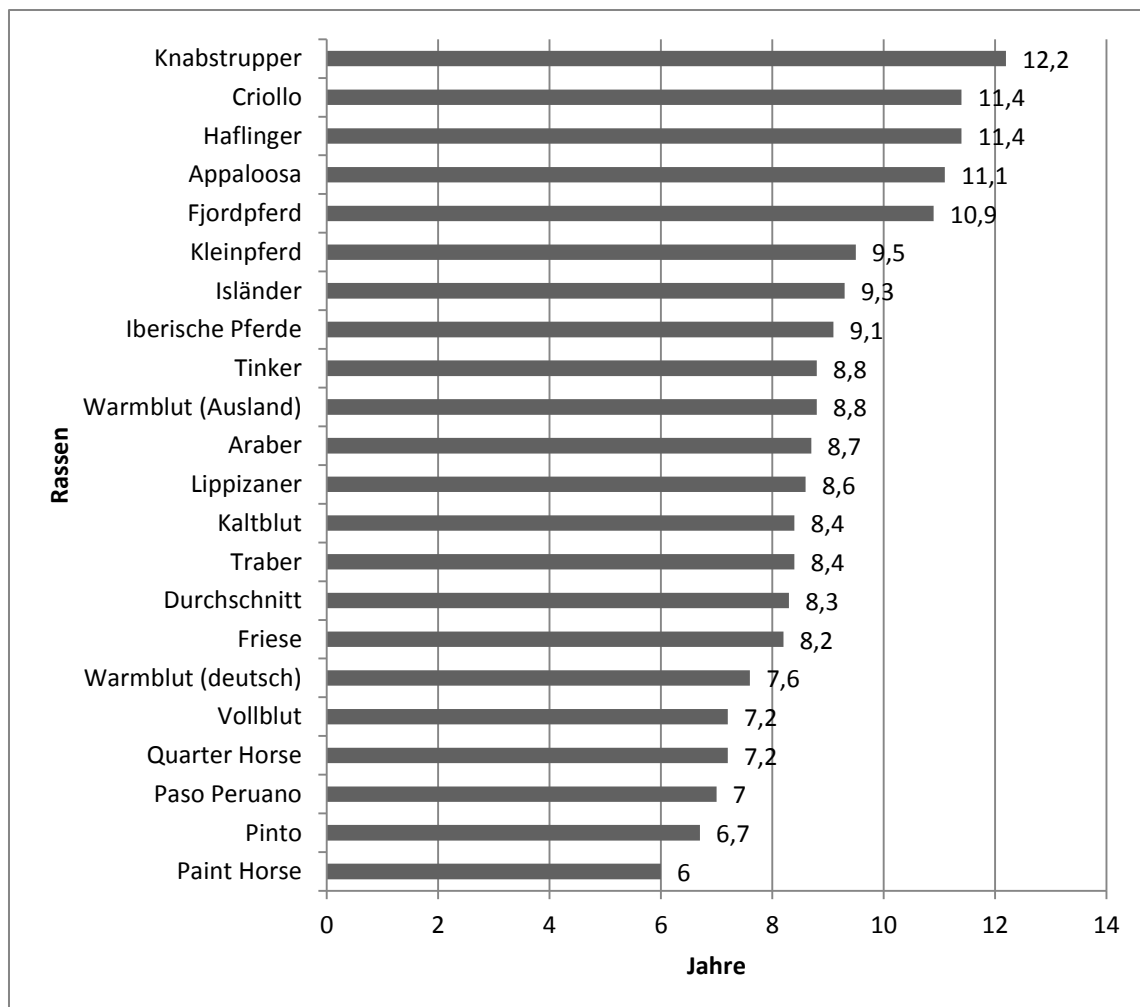


Abb. 9 Durchschnittsalter der Uveitispatienten je Rasse

Die Altersverteilung der verschiedenen Farbschläge ist in Abbildung 10 dargestellt.

Die Tigerschecken sind mit einem Durchschnittsalter von 11,9 Jahren als einzige der Farbschläge signifikant älter als das Durchschnittsalter von 8,3 Jahren ($t=7,081$; $p<0,001$).

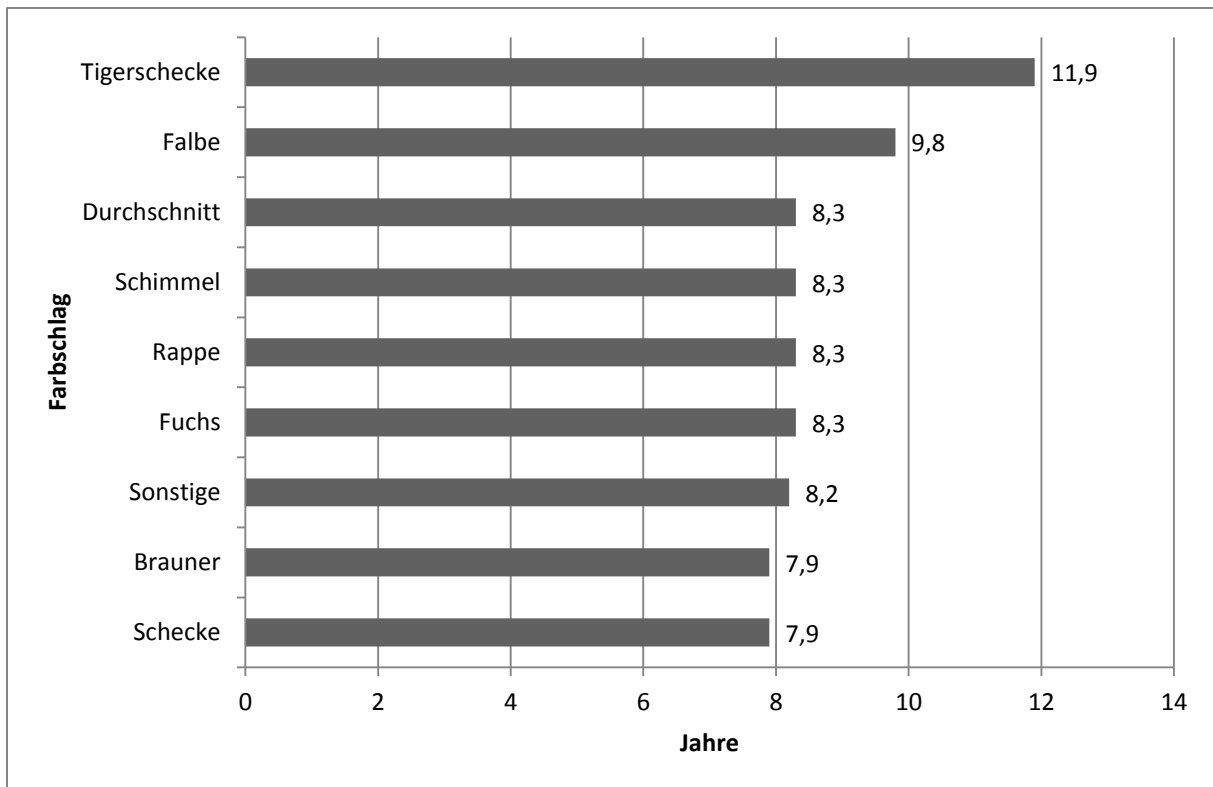


Abb. 10 Durchschnittsalter der Uveitispatienten je Farbschlag

Bei der differenzierten Betrachtung der Tigerschecken fiel auf, dass das hohe Durchschnittsalter dieses Farbschlags nicht nur durch die überdurchschnittlich alten, meist tigergescheckten Rassen der Appaloosas und Knabstrupper bedingt ist, sondern dass auch die sonstigen Tigerschecken mit einem Alter von 13,4 Jahren dazu beitragen (siehe Abbildung 11).

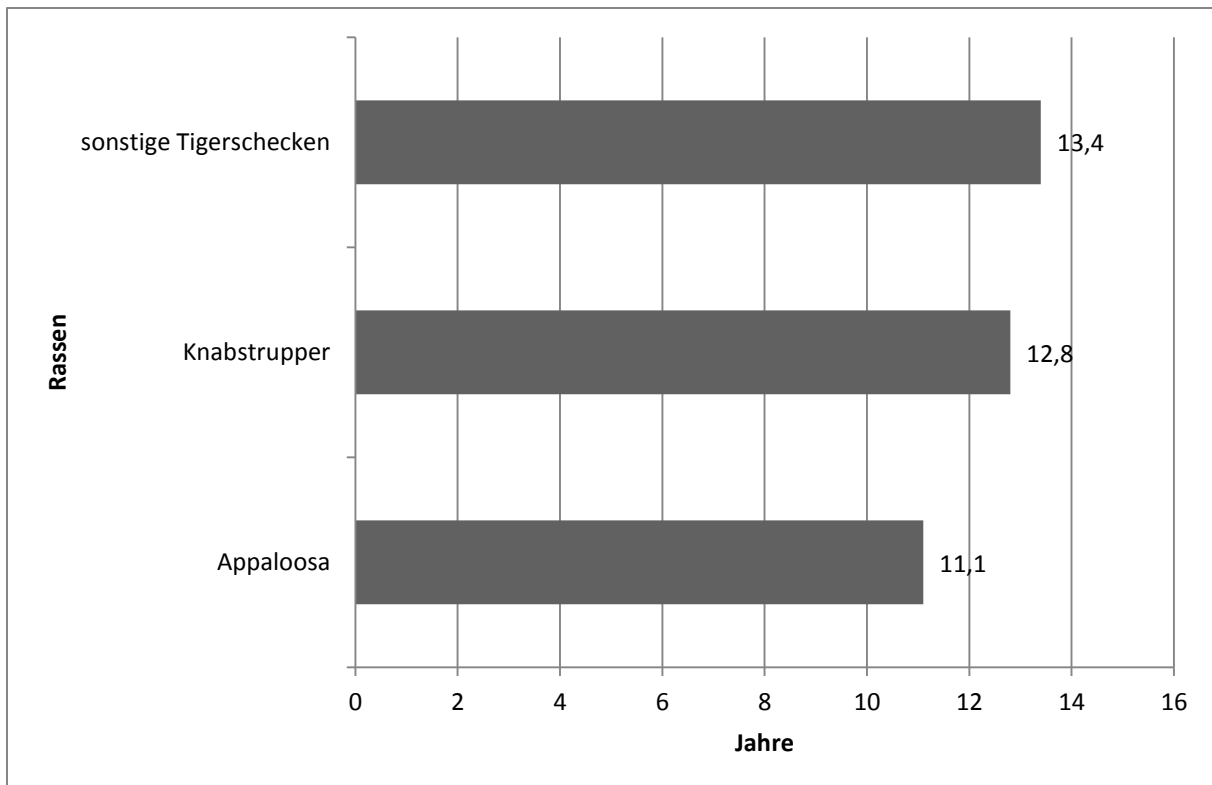


Abb. 11 Durchschnittsalter der an Uveitis erkrankten Tigerschecken

4.5. Geschlecht

Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung bei Pferden mit und ohne Uveitis konnte festgestellt werden, dass zu etwa 40% Stuten und zu etwa 60% männliche Pferde (Wallache und Hengste) betroffen waren. Die Geschlechterverteilung der Pferde ohne Uveitis wurde anhand von 1000 Pferden der Klinikpopulation der Jahre 2008/2009 ausgewertet. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen an Uveitis erkrankten und nicht an Uveitis erkrankten Pferden. Auch bei Pferden ohne Uveitis wurden mehr männliche Pferde registriert. Lediglich zwischen Hengsten und Wallachen bestand ein Unterschied. So waren signifikant weniger Hengste ($\chi^2=17,624$; $p<0,0001$) an Uveitis erkrankt (siehe Abbildung 12).

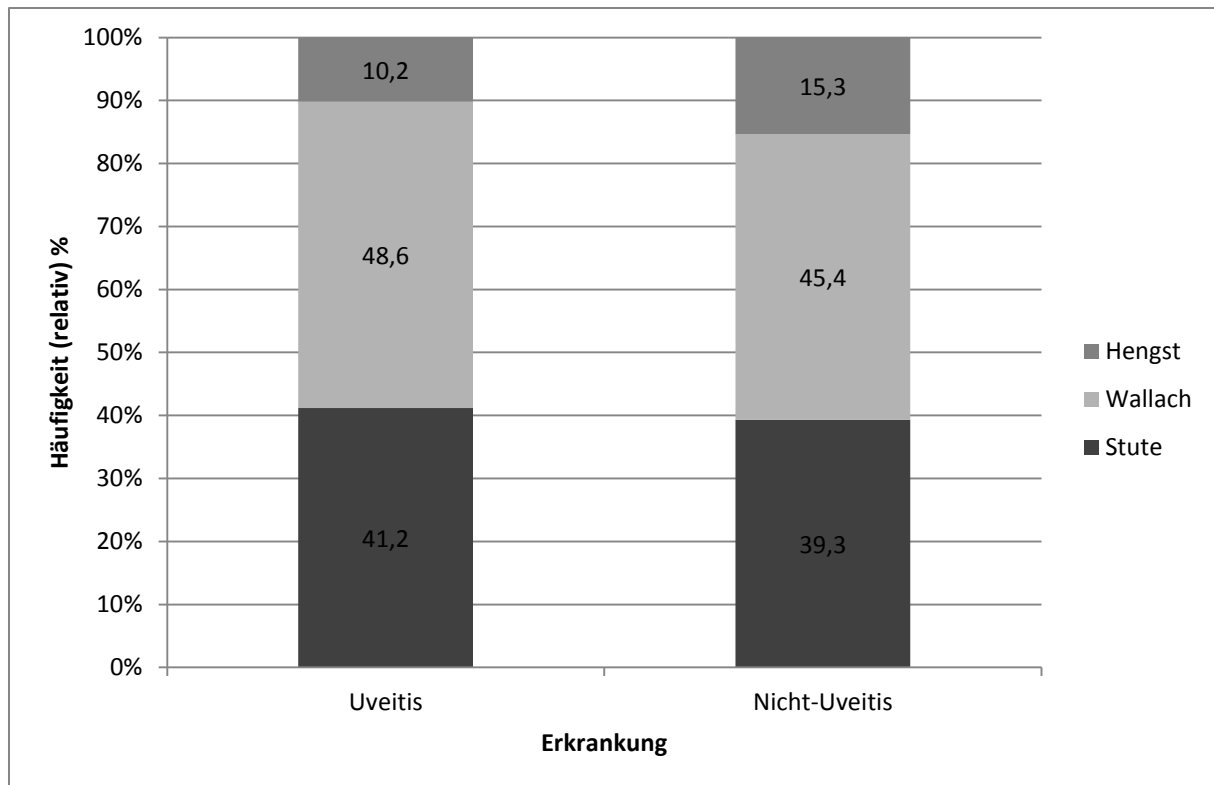


Abb. 12 Geschlechterverteilung der Pferde mit und ohne Uveitis

4.6. Betroffenes Auge

Bei 2261 Pferden konnte ausgewertet werden, welches Auge an Uveitis erkrankt war. Bei 37% war das rechte Auge, bei 38% das linke Auge und bei 25% waren beide Augen an Uveitis erkrankt (siehe Abbildung 13).

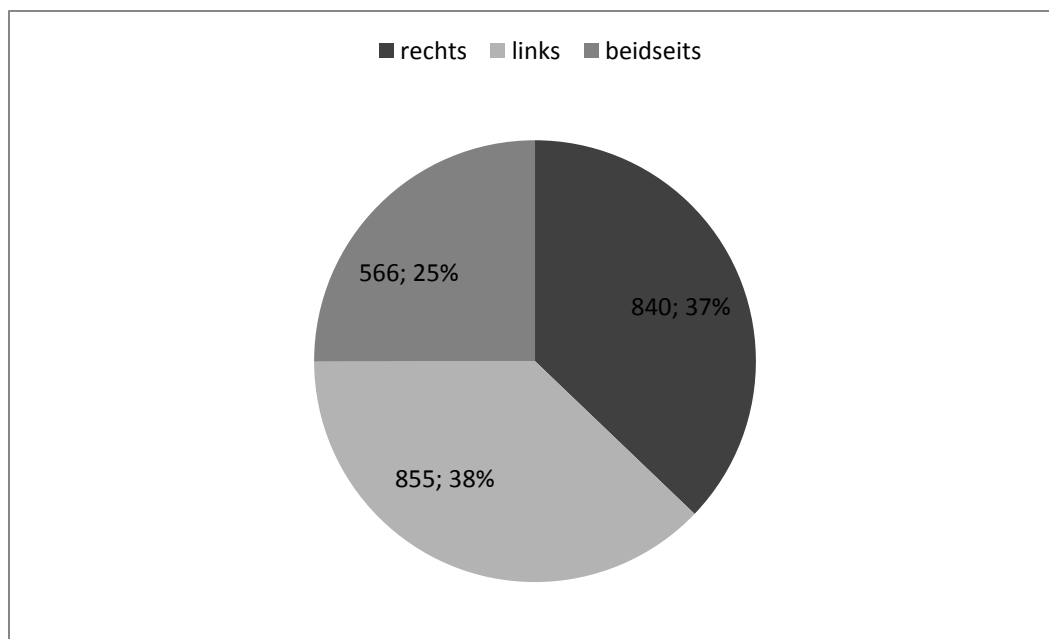


Abb. 13 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen der Uveitispatienten

Bezogen auf die verschiedenen Rassen fiel jedoch auf, dass bei Appaloosas ($\chi^2=44,889$; $p<0,0001$), Knabstruppem ($\chi^2=19,252$; $p<0,0001$) und Trabern ($\chi^2=5,083$; $p=0,0242$) deutlich häufiger beide Augen betroffen waren. Warmblüter ($\chi^2=29,611$; $p<0,0001$) und Kaltblüter ($\chi^2=3,987$; $p=0,0458$) waren dagegen signifikant seltener an beiden Augen erkrankt. Abbildung 14 gibt einen Überblick über die Rassenunterschiede.

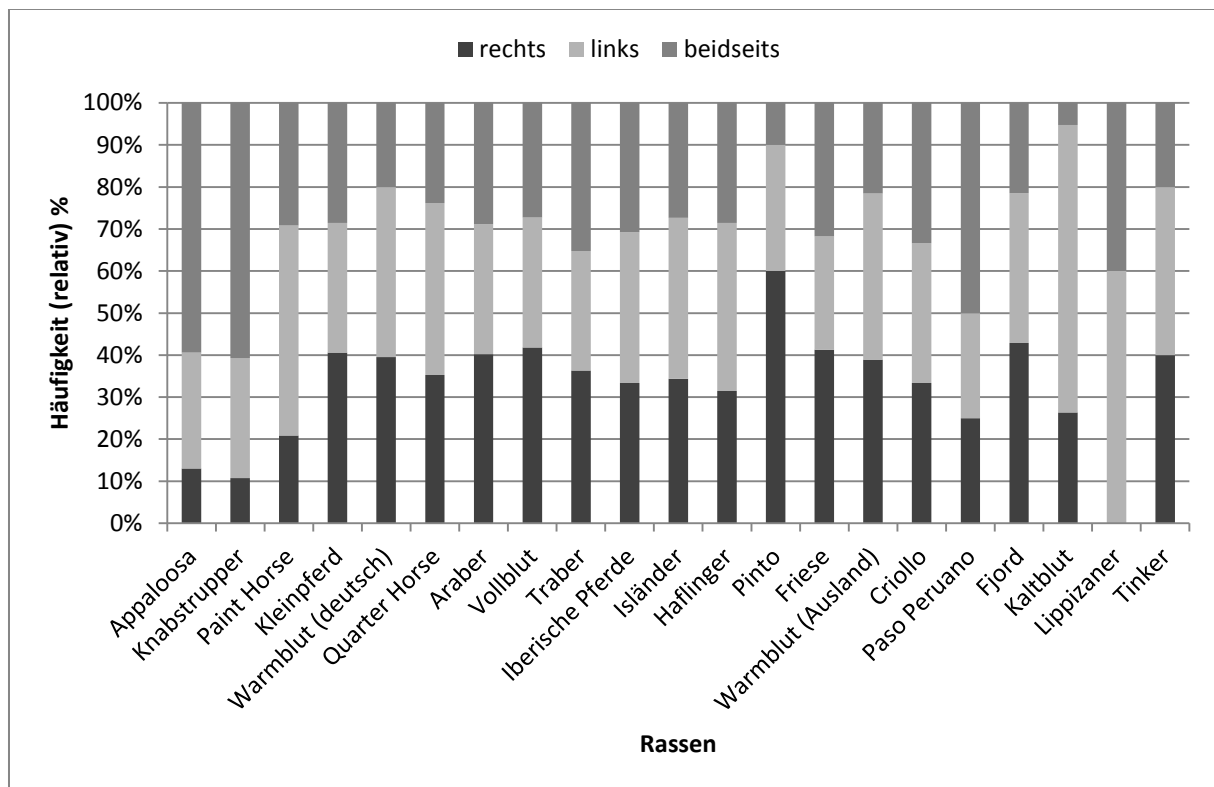


Abb. 14 Relative Häufigkeit der erkrankten Augen je Rasse

Bezogen auf den Farbschlag fiel eine hoch-signifikante Häufung der beidseitigen Erkrankung bei Tigerschecken auf ($\chi^2=68,509$; $p<0,0001$). Bei Braunen war dagegen vermehrt nur ein Auge erkrankt ($\chi^2=7,386$; $p=0,0066$). Die Verteilung der erkrankten Augen auf die Farbschläge ist in Abbildung 15 dargestellt.

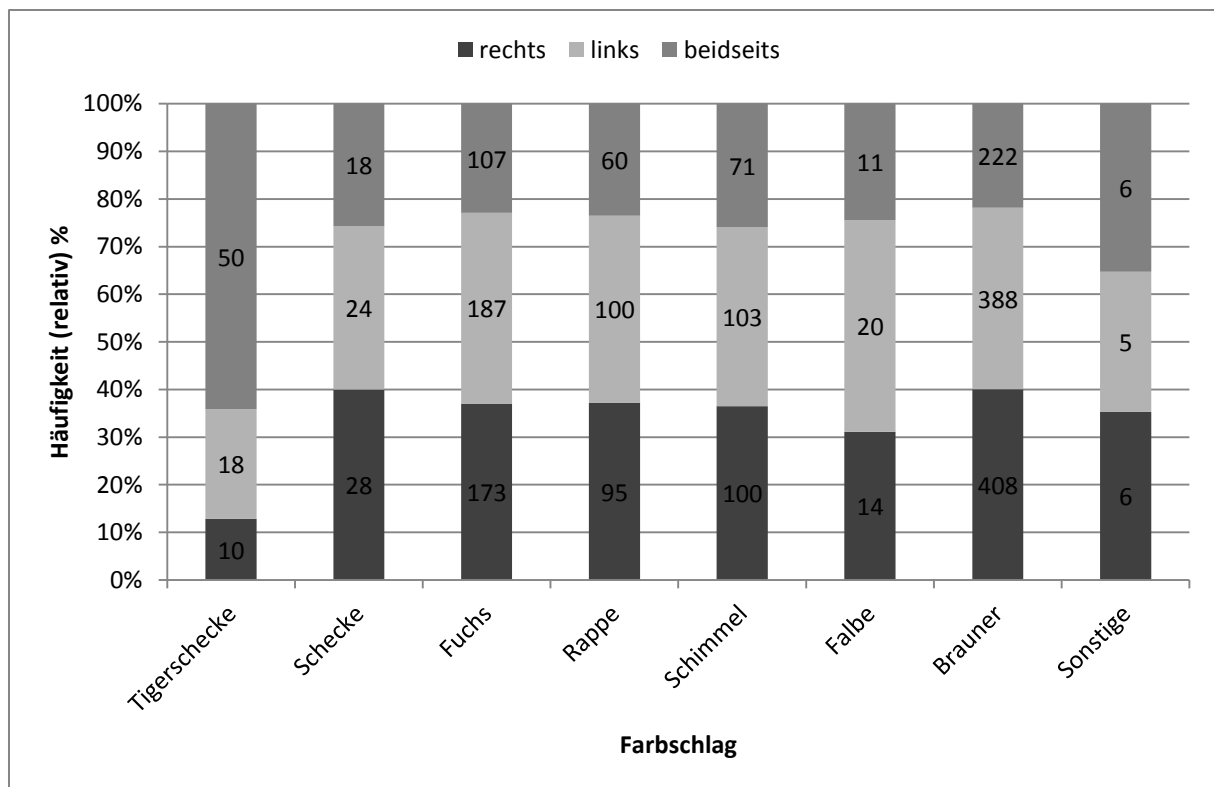


Abb. 15 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen je Farbschlag

Da die Tigerschecken vor allem durch die am häufigsten bilateral betroffenen Rassen der Appaloosas und Knabstrupper repräsentiert werden, wurde dieser Farbschlag noch einmal differenziert betrachtet. Es wurden nur die Appaloosas und Knabstrupper mit Tigerscheckung berücksichtigt. Dabei fiel auf, dass auch die anderen Tigerschecken zu 92,3% beidseitig erkrankt waren (siehe Abbildung 16).

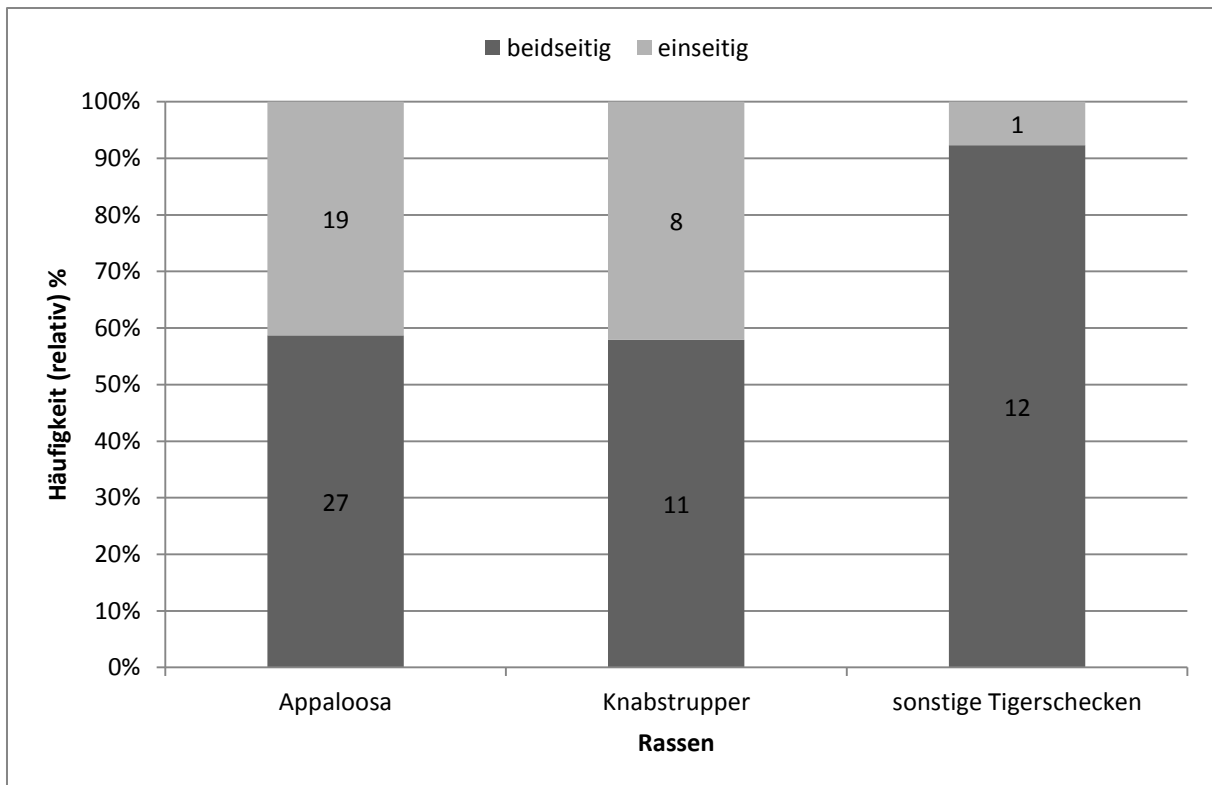


Abb. 16 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen bei Tigerschecken

4.7. Verlauf der Uveitis

Bei der Auswertung der Patienten wurde anhand des Vorberichts und der Augenuntersuchungsbefunde der Typ der Uveitis bestimmt. Bei insgesamt 1672 Pferden konnte eine Zuordnung erfolgen. Davon wiesen 1619 Pferde (96,8%) eine klassische Verlaufsform mit deutlichen, wiederholt auftretenden Entzündungsschüben auf. Nur bei 53 Pferden (3,2%) wurde ein schleichender Verlauf angenommen, da nie deutliche Entzündungsschübe aufgetreten waren und bei Erstvorstellung in der Klinik schon weit fortgeschrittene Augenveränderungen bestanden. Differenziert man diese Ergebnisse für die verschiedenen Rassen, fällt eine hoch-signifikante Häufung der schleichenden Verlaufsform bei Appaloosas ($\chi^2=331,288$; $p<0,0001$) und Knabstrupern ($\chi^2=53,937$; $p<0,0001$) auf. Warmblüter und Isländer zeigen dagegen deutlich häufiger einen klassischen Verlauf ($\chi^2=18,346$; $p<0,0001$ bzw. $\chi^2=5,553$; $p=0,0185$). Abbildung 17 gibt einen Überblick über diese Rassenunterschiede.

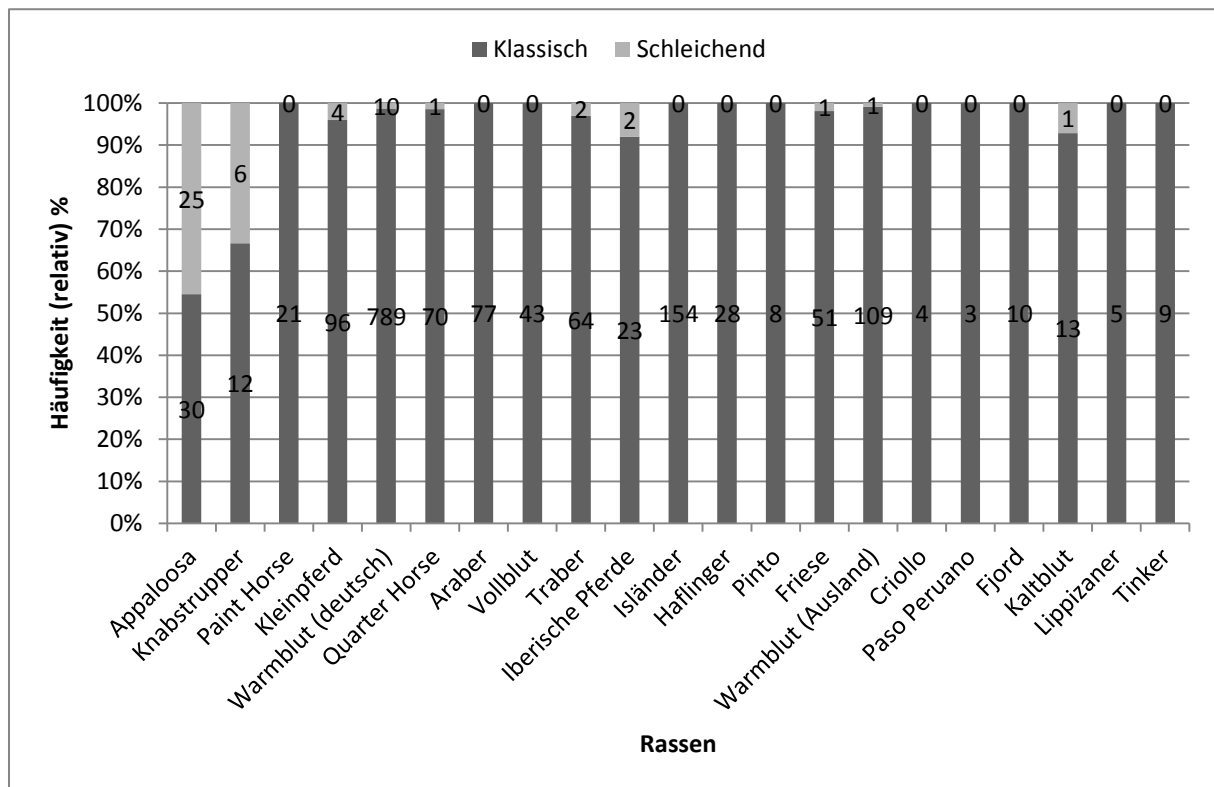


Abb. 17 Relative Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei den verschiedenen Rassen

Bei 1642 Pferden konnte der Uveitisverlauf in Bezug auf den Farbschlag ausgewertet werden. Dabei fiel ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen der schleichenden Uveitis und der Farbe der Tigerschecken ($\chi^2=296,61$; $p<0,0001$) auf. 40,8% der Tigerschecken waren von der schleichenden Verlaufsform betroffen. Braune dagegen zeigten vermehrt einen klassischen Verlauf ($\chi^2=15,268$; $p<0,0001$). Auch dazu gibt die Abbildung 18 einen Überblick.

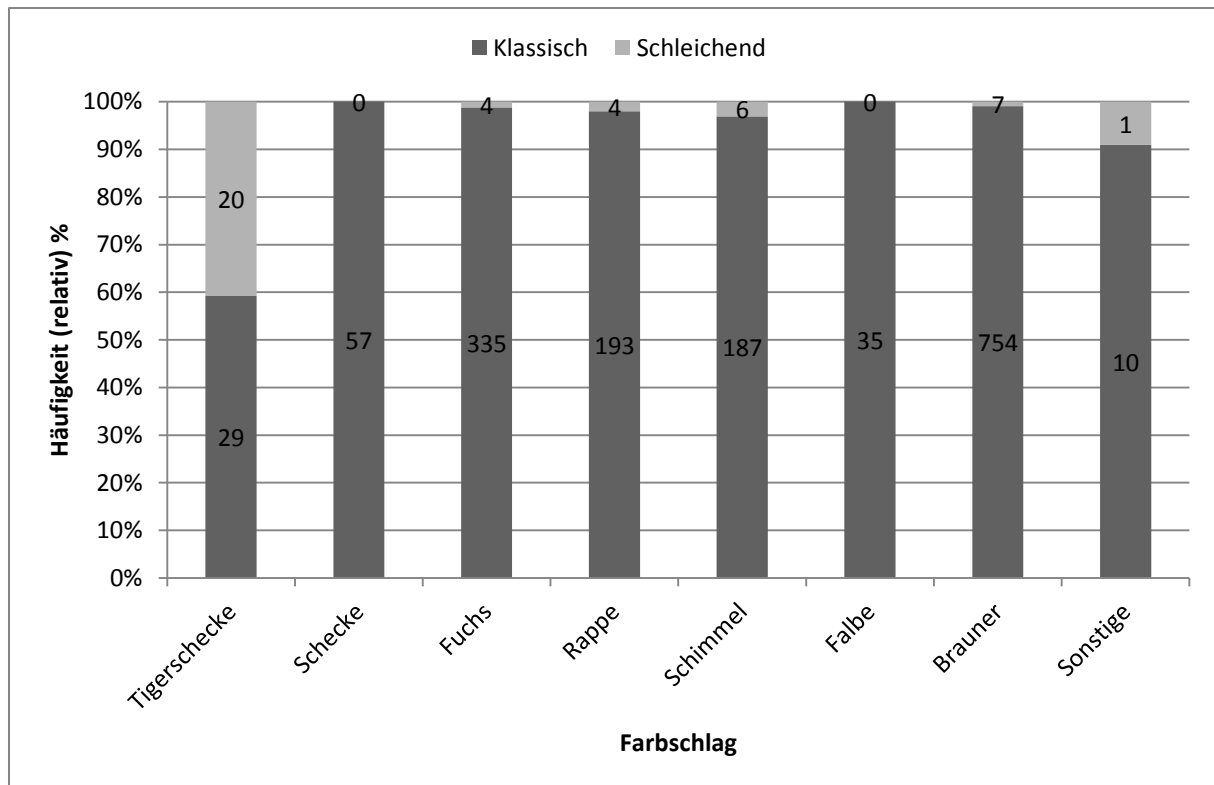


Abb. 18 Relative und absolute Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei den verschiedenen Farbschlägen

Eine differenzierte Betrachtung der Tigerschecken zeigt, dass die tigergescheckten Knabstrupper seltener einen schleichenden Verlauf zeigen, als tigergescheckte Appaloosas und die sonstigen Tigerschecken. Bei den tigergescheckten Knabstruppern zeigten nur 18,2%, bei Appaloosas und sonstigen Tigerschecken jedoch 46,9% bzw. 50% diese Verlaufsform. Dieser Unterschied ist aber mit $\chi^2=3,008$ und $p=0,0828$ nicht signifikant (siehe Abbildung 19).

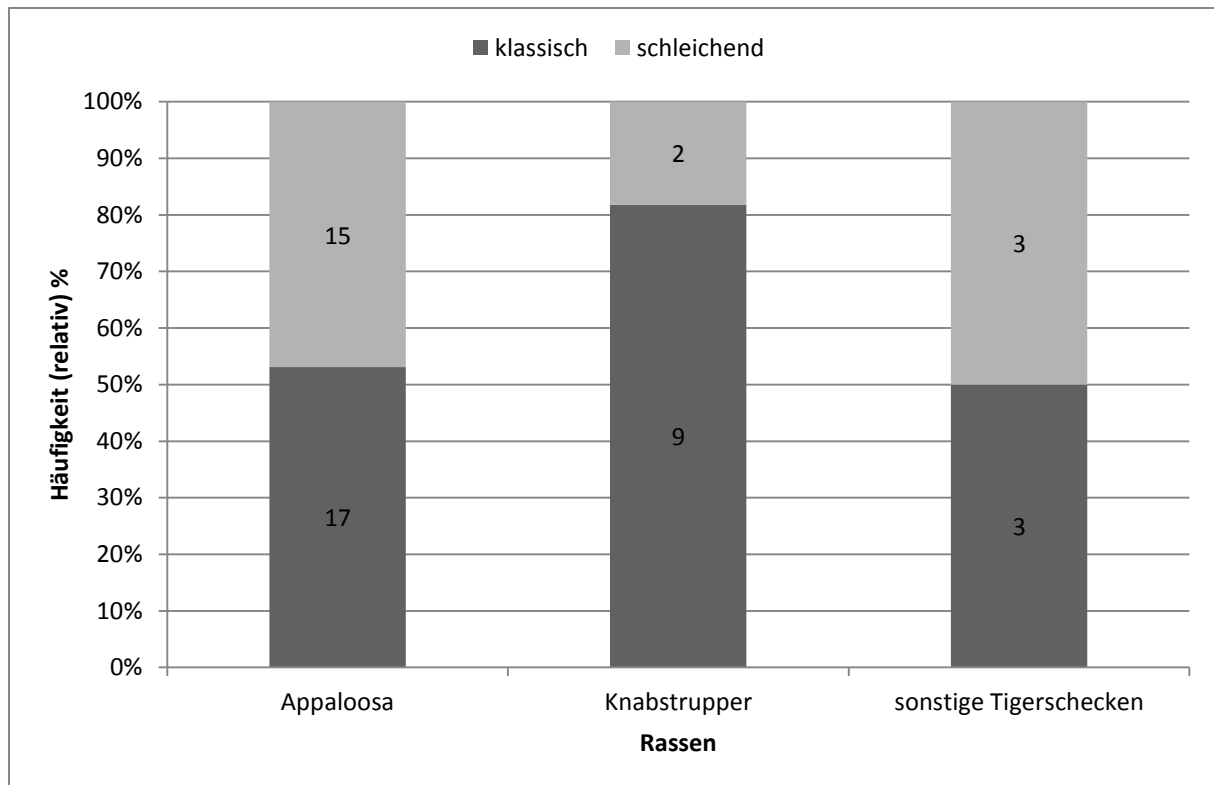


Abb. 19 Relative und absolute Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei Tigerschecken

4.8. Leptospirenbefund

Insgesamt war bei 1772 Pferden eine Untersuchung auf Leptospiren durchgeführt worden. Ein Pferd wurde als positiv bewertet, wenn mindestens in einem der 4 Untersuchungsverfahren (PCR, Kultur, MAR, ELISA) Leptospiren-DNA, Leptospiren bzw. Antikörper gegen diese nachgewiesen wurden. 1480 Pferde (83,5%) waren positiv und 292 Pferde (16,5%) waren negativ (siehe Abbildung 20).

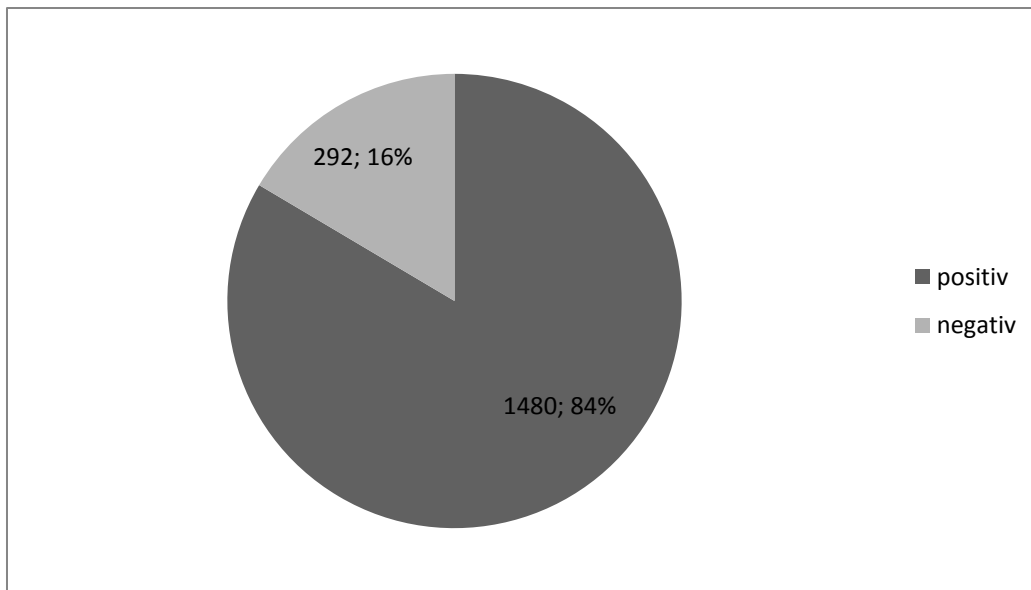


Abb. 20 Relative und absolute Häufigkeit des Leptospirenbefunds

Bezogen auf die Rasse fiel auf, dass bei Appaloosas ($\chi^2=75,731$; $p<0,0001$), Knabstruppern ($\chi^2=18,505$; $p<0,0001$) und Criollos ($\chi^2=8,421$; $p=0,0037$) die Leptospirenuntersuchung signifikant häufiger negativ verlief, als bei den anderen Rassen. So waren 62,5% der Appaloosas, 56,3% der Knabstrupper und 57,1% der Criollos Leptospiren negativ. Bei Vollblütern ($\chi^2=5,225$; $p=0,0223$) dagegen lieferte die Leptospirenuntersuchung häufiger positive Ergebnisse. Abbildung 21 zeigt die Leptospirenbefunde der verschiedenen Rassen.

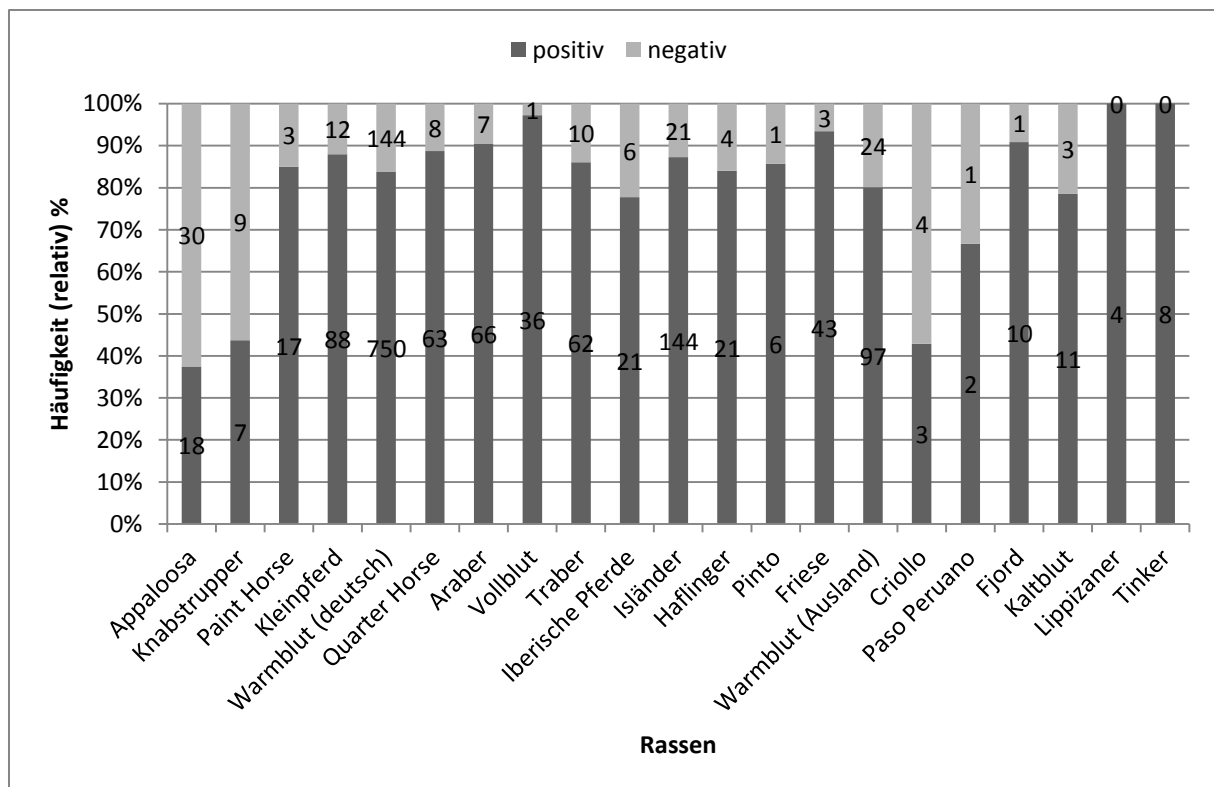


Abb. 21 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde je Rasse

Betrachtet man die Ergebnisse der Leptospirenuntersuchung in Bezug zum Farbschlag, ergibt sich ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen den Tigerschecken und einem negativen Befund ($\chi^2=69.643$; $p<0,0001$). Bei 58,3% der Tigerschecken verlief die Untersuchung negativ. In Abbildung 22 ist das Ergebnis der Leptospirenuntersuchung bezogen auf den Farbschlag dargestellt.

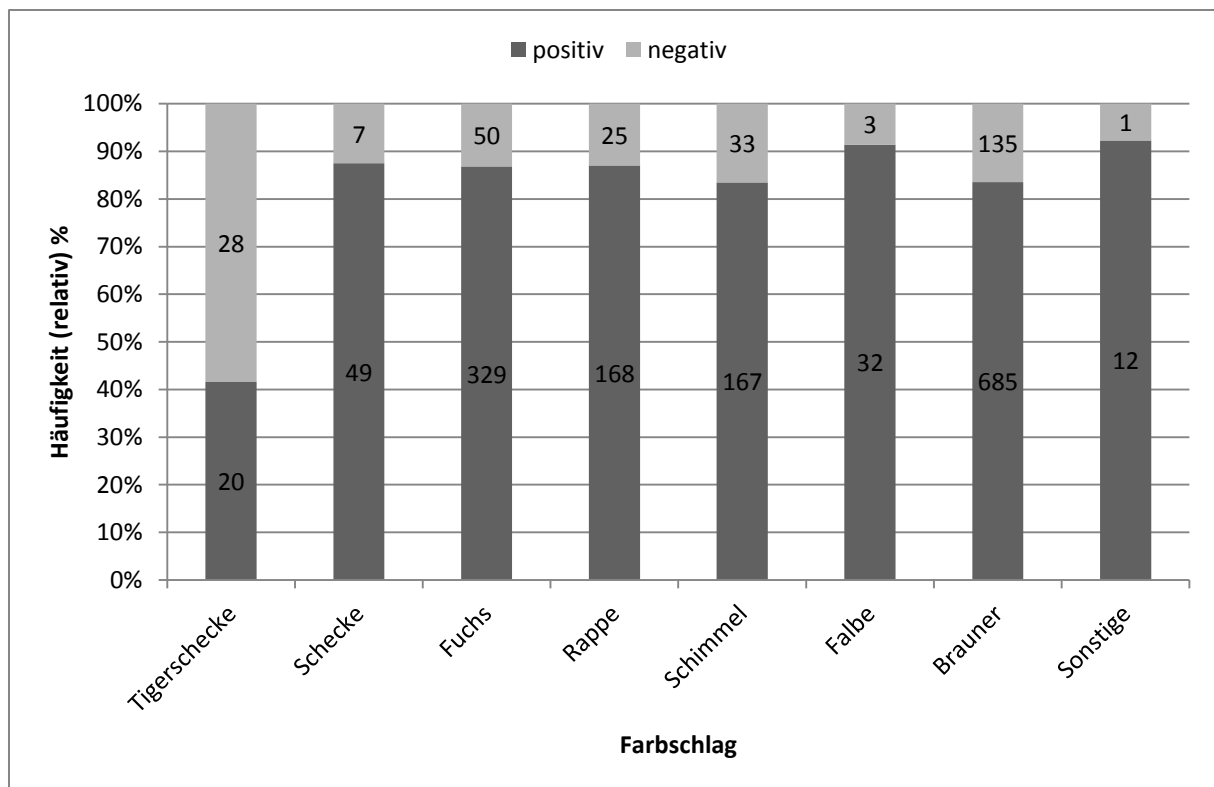


Abb. 22 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde je Farbschlag

Bei genauerer Untersuchung der Tigerschecken zeigten alle 3 Gruppen einen hohen Anteil an negativen Untersuchungsergebnissen. Die Appaloosas mit Tigerscheckung wurden zu 59,4%, die Knabstrupper mit Tigerscheckung zu 70% und die sonstigen Tigerschecken zu 33,3% negativ getestet (siehe Abbildung 23). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesen 3 Gruppen.

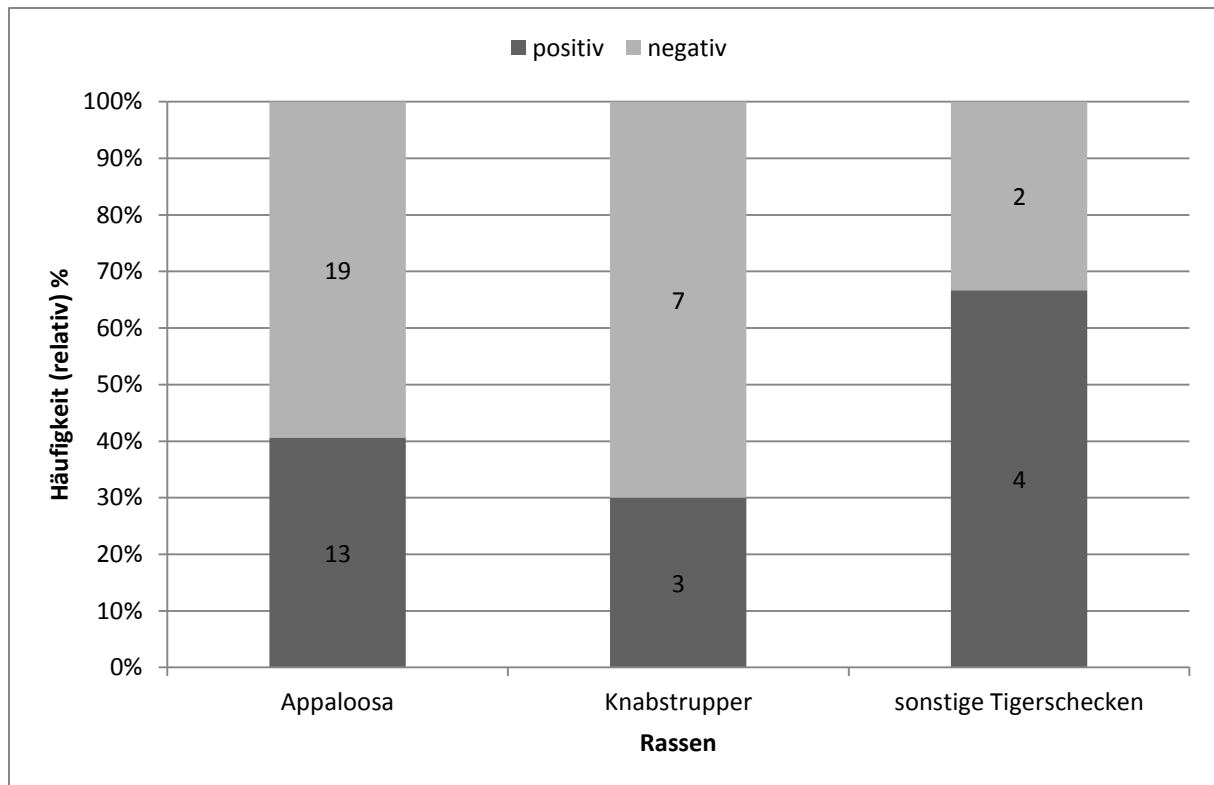


Abb. 23 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde bei den Tigerschecken

Auch zwischen der Verlaufsform der Uveitis und dem Leptospirenbefund konnte ein Zusammenhang festgestellt werden. 70,8% der schleichend verlaufenden Erkrankungen wiesen einen negativen Leptospirenbefund auf, wohingegen nur 12,1% der Uveitiden mit klassischem Verlauf ein negatives Ergebnis lieferten (siehe Abbildung 24). Dieser Zusammenhang ist hoch-signifikant ($\chi^2=71,7$; $p<0,0001$).

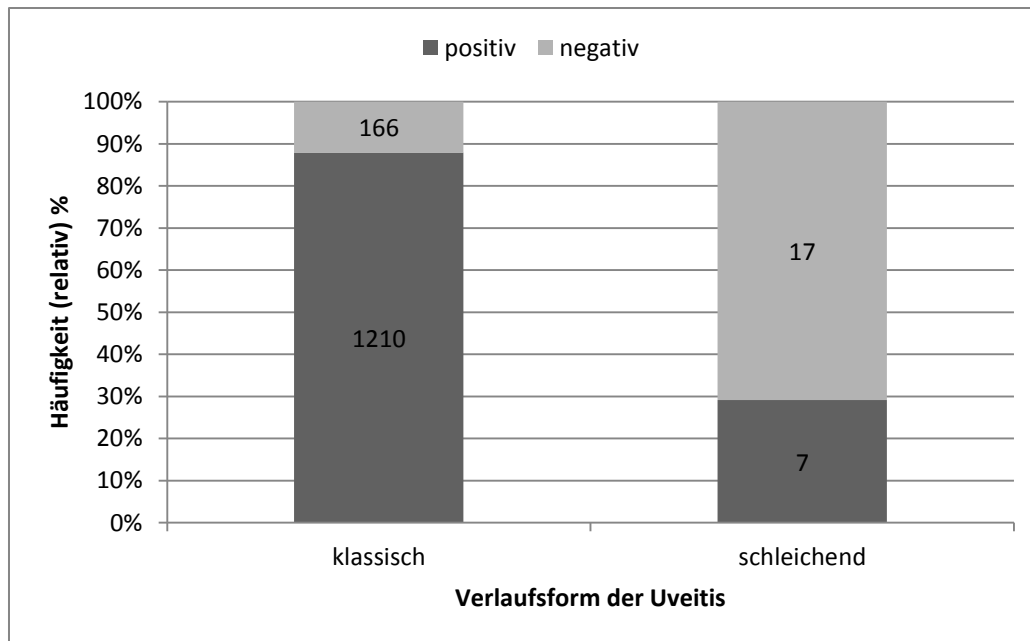


Abb. 24 Relative und absolute Häufigkeit des Leptospirenbefundes bei klassischem und schleichendem Uveitisverlauf

4.9. Untersuchungsbefunde

Um die Häufigkeit der bei Uveitis auftretenden Untersuchungsbefunde aufzuzeigen, wurden von 69 Appaloosas, 28 Knabstrupperrn, 11 sonstigen Tigerschecken, 27 Paint Horses und 100 Warmblütern die Augenuntersuchungsbögen ausgewertet.

Es wurden 14 verschiedene Befunde dokumentiert:

1. Hornhautdefekt/-ulcus
2. Hornhauttrübung/-narbe
3. Veränderungen der vorderen Augenkammer (diffuse Trübung des Kammerwassers, Einlagerungen von Fibrin oder Blut)
4. Irisatrophie oder Verfärbung/Depigmentierung der Iris
5. Vordere Synechie
6. Hintere Synechie
7. Linsenluxation und Linsensubluxation
8. Fokale Katarakt
9. Diffuse Katarakt
10. Veränderungen des Glaskörpers (Verflüssigung, Trübung, entzündliche Einlagerungen)
11. Retinaveränderungen (Depigmentierung, Netzhautfalten, bullet-hole-lesions, chorioretinitische Narben, subretinales Ödem)

- 12. Retinaablösung
- 13. Glaukom
- 14. Phthisis bulbi und Bulbusatrophie

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die aufgenommenen Befunde bei den verschiedenen Rassen.

Tabelle 5 Absolute Häufigkeit der Augenuntersuchungsbefunde je Rasse

Befund	Appaloosa	Knabstrupper	Andere Tigerschecken	Paint Horse	Warmblut
Hornhautdefekt/-ulcus	3	3	1	0	5
Hornhauttrübung/-narbe	28	14	6	9	49
Veränderung VAK	7	4	3	5	9
Irisatrophie/-verfärbung	7	2	2	1	4
vordere Synechie	5	3	0	2	2
hintere Synechie	32	13	5	6	32
Linsen(sub)luxation	9	10	3	1	1
fokale Katarakt	23	8	0	13	60
diffuse Katarakt	38	15	10	6	25
Glaskörperveränderung	58	22	11	18	88
Retinaveränderung	8	2	0	2	14
Retinaablösung	10	5	3	2	12
Glaukom	4	4	0	2	2
Phthisis/Atrophia bulbi	16	8	5	2	7

Betrachtet man nun die relativen Häufigkeiten für die einzelnen Symptome (Abbildung 25) fällt auf, dass sich die Gruppen der Pferde mit Tigerscheckung in einigen Befunden deutlich von Warmblütern oder normal gescheckten Pferden (Paint Horses) unterscheiden.

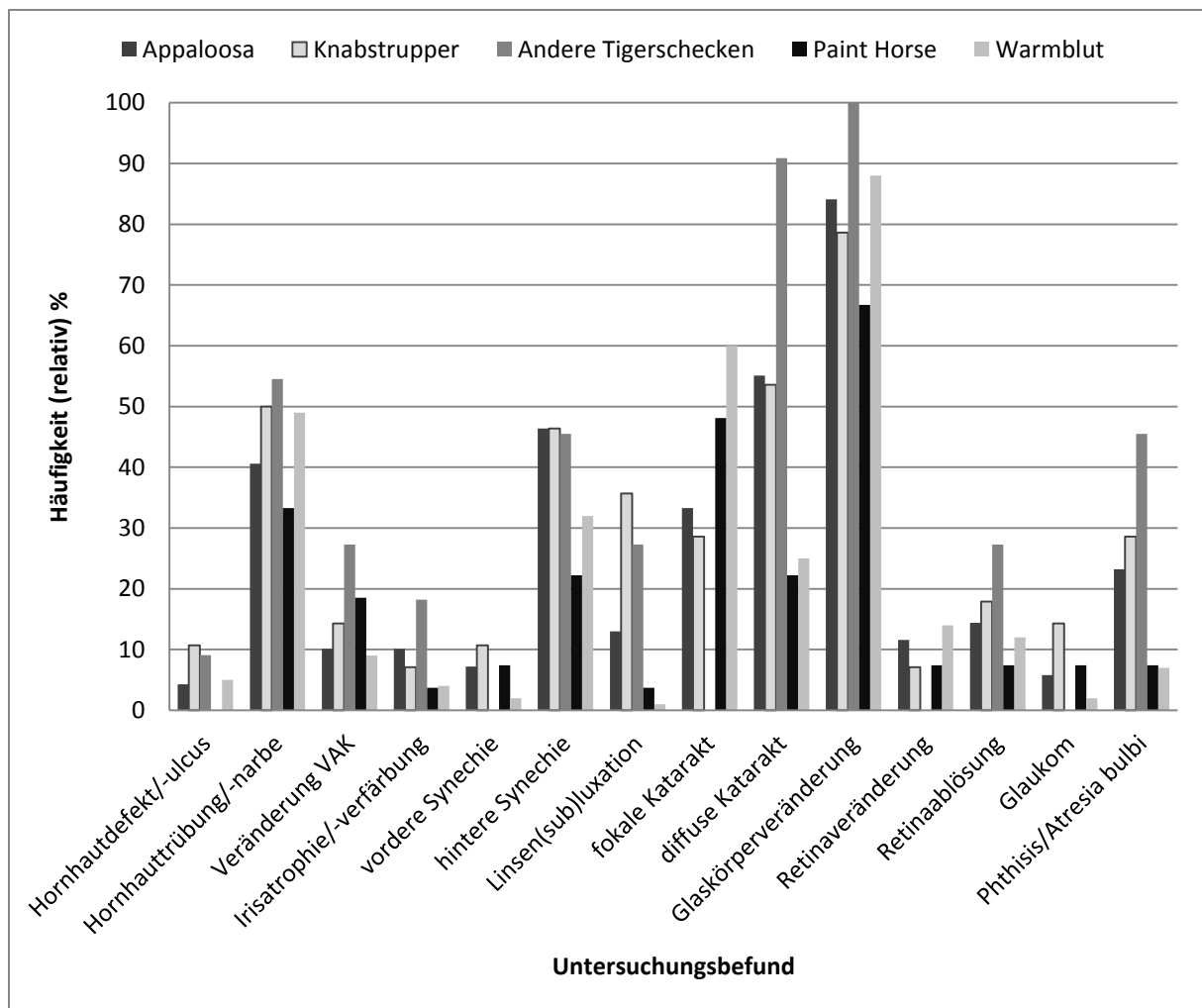


Abb. 25 Relative Häufigkeit der Untersuchungsbefunde bei den verschiedenen Rassen

4.9.1. Hornhautdefekt/-ulcus

Bei der Häufigkeit des Hornhautdefekts/-ulcus konnten keine Rassenunterschiede festgestellt werden.

4.9.2. Hornhauttrübung/-narbe

Beim Punkt der Hornhauttrübung/-narbe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Rassen.

4.9.3 Veränderung der vorderen Augenkammer

Die Betrachtung der Häufigkeit von Veränderungen der vorderen Augenkammer ergab bei keiner Rasse eine signifikante Abweichung.

4.9.4. Veränderungen der Iris

Bei den Irisveränderungen zeigte sich, dass diese bei sonstigen Tigerschecken häufiger vorkommen als bei Warmblütern. Dieser Unterschied ist aber mit $\chi^2=3,898$ und $p=0,0483$ nur schwach signifikant.

4.9.5. Vordere Synechie

Ebenfalls schwach signifikant war das gehäufte Auftreten vorderer Synechien bei Knabstruppern im Vergleich zu Warmblütern mit $\chi^2=4,425$ und $p=0,0354$.

4.9.6. Hintere Synechie

Hintere Synechien konnten bei Appaloosas signifikant häufiger beobachtet werden als bei Paint Horses. Der χ^2 -Test lieferte den schwach signifikanten Wert 4,734 und $p=0,0296$.

4.9.7. Linsen(sub)luxation

Eine Luxation bzw. Subluxation der Linse trat bei allen 3 Vertretern der Tigerscheckengruppe deutlich häufiger auf als bei Warmblütern und Paint Horses. Die Ergebnisse des χ^2 -Tests sind zur besseren Übersicht in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Ergebnisse des χ^2 -Tests bei der Linsen(sub)luxation

Rasse	Vergleichsrasse	χ^2	p
Appaloosa	Warmblut	10,638	0,0011
Knabstrupper	Warmblut	33,559	<0,0001
Knabstrupper	Paint Horse	8,803	0,003
Sonstige Tigerschecken	Warmblut	19,692	<0,0001
Sonstige Tigerschecken	Paint Horse	4,61	0,0318

Insbesondere im Vergleich zu Warmblütern besteht ein hoch-signifikanter Unterschied im Auftreten von Linsen(sub)luxationen bei den drei Tigerscheckengruppen.

4.9.8. Fokale Katarakt

Eine fokale Katarakt wurde bei den Tigerschecken allgemein seltener registriert als bei Warmblütern und Paint Horses (siehe dazu Abbildung 26). Bei der Gruppe der sonstigen Tigerschecken trat bei keinem der 11 untersuchten Pferde eine fokale Katarakt auf, wodurch diese sich von allen anderen 4 Gruppen signifikant abhob. Die Appaloosas und Knabstrupper zeigten im Vergleich zu Warmblütern einen signifikanten Unterschied mit $\chi^2=11,617$ und $p=0,0007$ bzw. $\chi^2=8,677$ und $p=0,0032$.

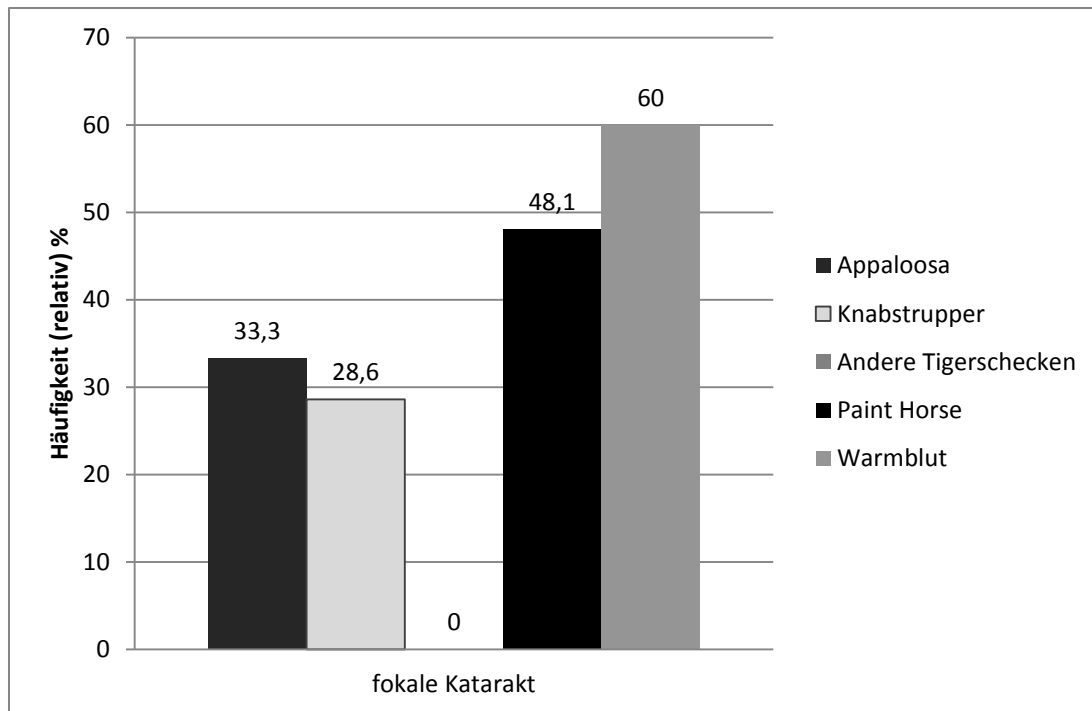


Abb. 26 Relative Häufigkeit einer fokalen Katarakt bei den verschiedenen Rassen

4.9.9. Diffuse Katarakt

Ein umgekehrtes Bild ergibt sich bei der Betrachtung der Häufigkeit einer diffusen Katarakt (siehe Abbildung 27). Hier heben sich die sonstigen Tigerschecken von allen anderen Gruppen deutlich ab, da 10 von 11 (90,9%) eine diffuse Katarakt aufweisen. Dieser Unterschied ist hoch-signifikant ($\chi^2=12,468$ und $p=0,0004$). Aber auch Appaloosas und Knabstrupper sind signifikant häufiger betroffen als Warmblüter ($\chi^2=15,792$ und $p<0,0001$ bzw. $\chi^2=8,312$ und $p=0,0039$) und Paint Horses ($\chi^2=8,435$ und $p=0,0037$ bzw. $\chi^2=5,723$ und $p=0,0167$).

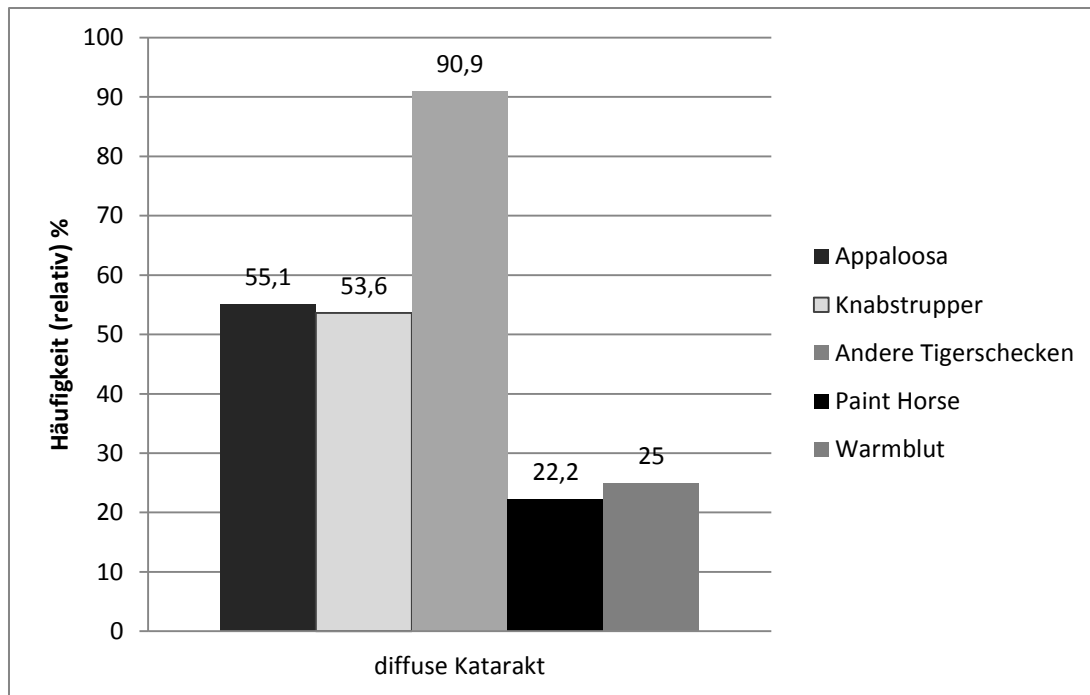


Abb. 27 Relative Häufigkeit einer diffusen Katarakt bei den verschiedenen Rassen

4.9.10. Glaskörperveränderungen

Bei der Häufigkeit des Auftretens von Glaskörperveränderungen fällt insbesondere die Gruppe der Paint Horses auf, da diese signifikant weniger Veränderungen aufweisen als sonstige Tigerschecken und auch Warmblüter. Der χ^2 -Test lieferte folgende Ergebnisse: $\chi^2=4,805$ und $p=0,0284$ bzw. $\chi^2=7,011$ und $p=0,0081$.

4.9.11. Retinaveränderungen und Retinaablösung

Zwischen den 5 verschiedenen Rassen konnten keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Retinaveränderungen und die Häufigkeit einer Retinaablösung festgestellt werden. Der χ^2 -Test lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

4.9.12. Glaukom

Von einem Glaukom waren insbesondere die Knabstrupper häufig betroffen. Vor allem im Vergleich zu den Warmblütern lieferte der χ^2 -Test ein signifikantes Ergebnis mit $\chi^2=7,39$ und $p=0,0066$.

4.9.13. Phthisis bulbi und Bulbusatrophie

Auch beim häufigen Auftreten der Phthisis bulbi und der Bulbusatrophie hoben sich die 3 Gruppen mit Tigerscheckung von den Warmblütern und Paint Horses deutlich ab. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse des χ^2 -Tests in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Ergebnisse des χ^2 -Tests bei der Phthisis bulbi/Bulbusatrophie

Rasse	Vergleichsrasse	χ^2	p
Appaloosa	Warmblut	9,1	0,0026
Knabstrupper	Warmblut	9,839	0,0017
Knabstrupper	Paint Horse	4,139	0,0419
Sonstige Tigerschecken	Warmblut	15,198	<0,0001
Sonstige Tigerschecken	Paint Horse	7,529	0,0061

4.9.14. Zusammengefasste Tigerscheckengruppe

Da nur in wenigen Fällen signifikante Unterschiede zwischen den 3 Tigerscheckengruppen selbst bestanden, wurden die Appaloosas, Knabstrupper und sonstige Tigerschecken in einer zweiten Auswertung zusammengefasst. Auch die Warmblüter und Paint Horses wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. In Abbildung 28 sind die Untersuchungsbefunde dieser beiden Übergruppen dargestellt. Insbesondere bei den Befunden, bei denen die Einzelauswertung in den vorangegangenen Kapiteln schon signifikante Ergebnisse lieferte, sind auch hier deutliche Unterschiede erkennbar.

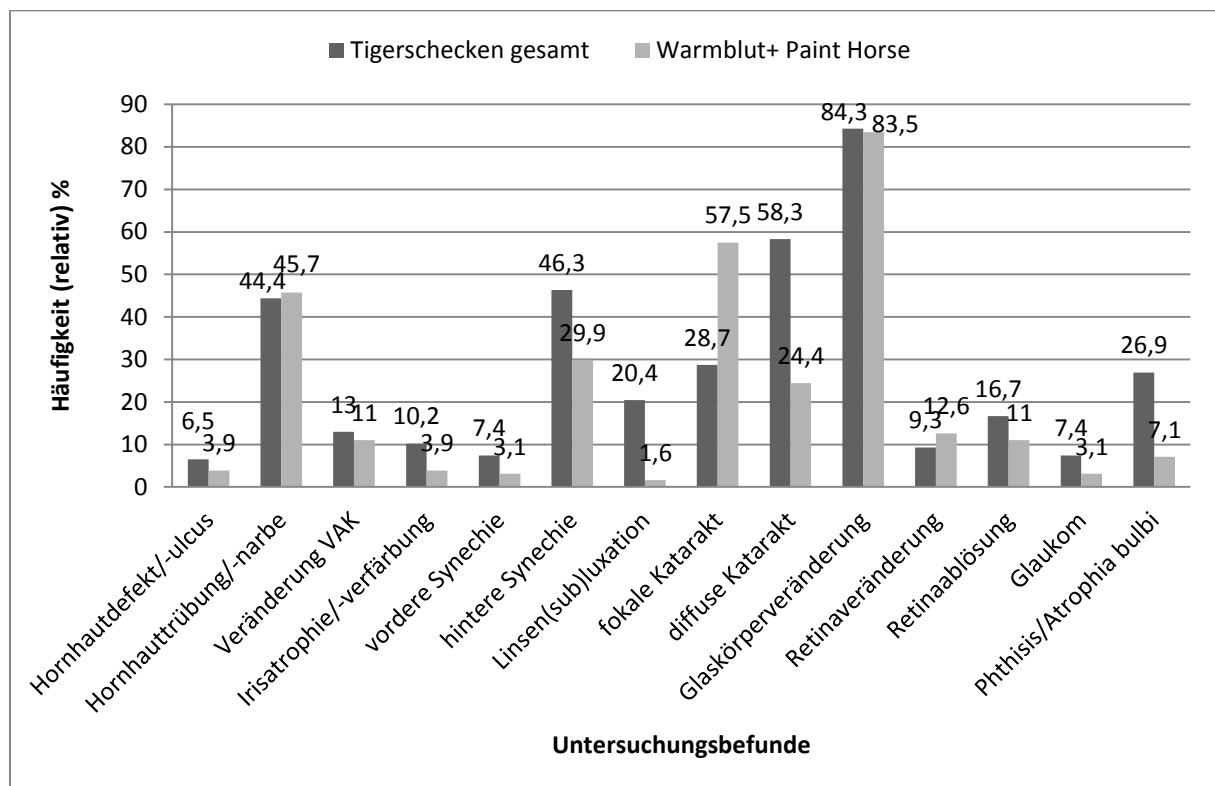


Abb. 28 Relative Häufigkeit der Untersuchungsbefunde bei den zusammengefassten Rassegruppen

Die Auswertung der Ergebnisse mit dem χ^2 -Test zeigte hoch-signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Linsen(sub)luxation, der diffusen und fokalen Katarakt und der Phthisis bulbi. Auch hintere Synechien traten signifikant häufiger bei Tigerschecken auf. Tabelle 8 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 8 Signifikante Unterschiede bei den Untersuchungsbefunden zwischen den Tigerschecken und den Warmblütern + Paint Horses

Untersuchungsbefund	Tigerschecken %	Warmblut + Paint Horse %	χ^2	p
hintere Synechie	46,3	29,9	6,681	0,0097
Linsen(sub)luxation	20,4	1,6	22,486	<0,0001
fokale Katarakt	28,7	57,5	19,592	<0,0001
diffuse Katarakt	58,3	24,4	27,987	<0,0001
Phthisis bulbi/Atrophie	26,9	7,1	16,821	<0,0001

4.10. Genauere Betrachtung der Schecken

Da Schecken eine besondere Form der Uveitis zugesprochen wird, wurde die Gruppe der Tigerschecken, die Appaloosas, Knabstrupper und sonstige Tigerschecken enthält, sowie die Paint Horses – als typische Plattenschecken – nochmal genauer untersucht. Insgesamt wurden in den Jahren 1998 bis 2012 187 Appaloosas, 62 Knabstrupper, 14 sonstige Tigerschecken und 165 Paint Horses an der Klinik für Pferde der LMU München vorgestellt.

4.10.1. Erkrankungen der Schecken

Die aufgenommenen Patienten wurden je nach Vorstellungsgrund in 4 Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 3.5.1.). Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Aufteilung der 4 Rassen auf diese 4 Gruppen.

Tabelle 9 Anzahl der Pferde je Rasse und Erkrankungsgruppe

Gruppe	1*	2*	3*	4*	Gesamt
Appaloosa	69	23	24	71	187
Knabstrupper	28	14	3	17	62
Sonstige Tigerschecken	13	1	-	-	14
Paint Horse	29	2	20	114	165

*1=Uveitis, 2= Uveitis-assoziierte Erkrankungen, 3= Andere Augenerkrankungen, 4= Erkrankungen ohne Augenbeteiligung

Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass Appaloosas und Knabstrupper häufiger wegen einer Uveitis ($\chi^2=26,292$ bzw. $\chi^2=28,502$) oder einer oft mit Uveitis assoziierten Erkrankung ($\chi^2=25,611$ bzw. $\chi^2=47,585$) vorgestellt wurden als die Paint Horses. Diese Zusammenhänge sind alle hoch-signifikant mit $p<0,0001$. Zwischen dem Auftreten anderer Augenerkrankungen und den verschiedenen Rassen konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Appaloosa - Paint Horse $\chi^2=2,494$ und $p=0,054$; Knabstrupper - Paint Horse $\chi^2=0,04$ und $p=0,4204$).

4.10.2. Farbe der Tigerschecken

Die Tigerschecken wurden, soweit genauere Angaben vorhanden waren, noch in eine helle und eine dunkle Farbgruppe eingeteilt (siehe Kapitel 3.5.2.). Zwischen der Farbgruppe und dem Auftreten einer Uveitis konnte weder bei den Appaloosas ($\chi^2=0,583$ und $p=0,4452$) noch bei den Knabstrupern ($\chi^2=0,061$ und $p=0,8044$) ein Zusammenhang festgestellt werden. Auch bei anderen Erkrankungen als der Uveitis kamen diese Farbgruppen in etwa den gleichen Anteilen vor. Dies wird in Abbildung 29 verdeutlicht.

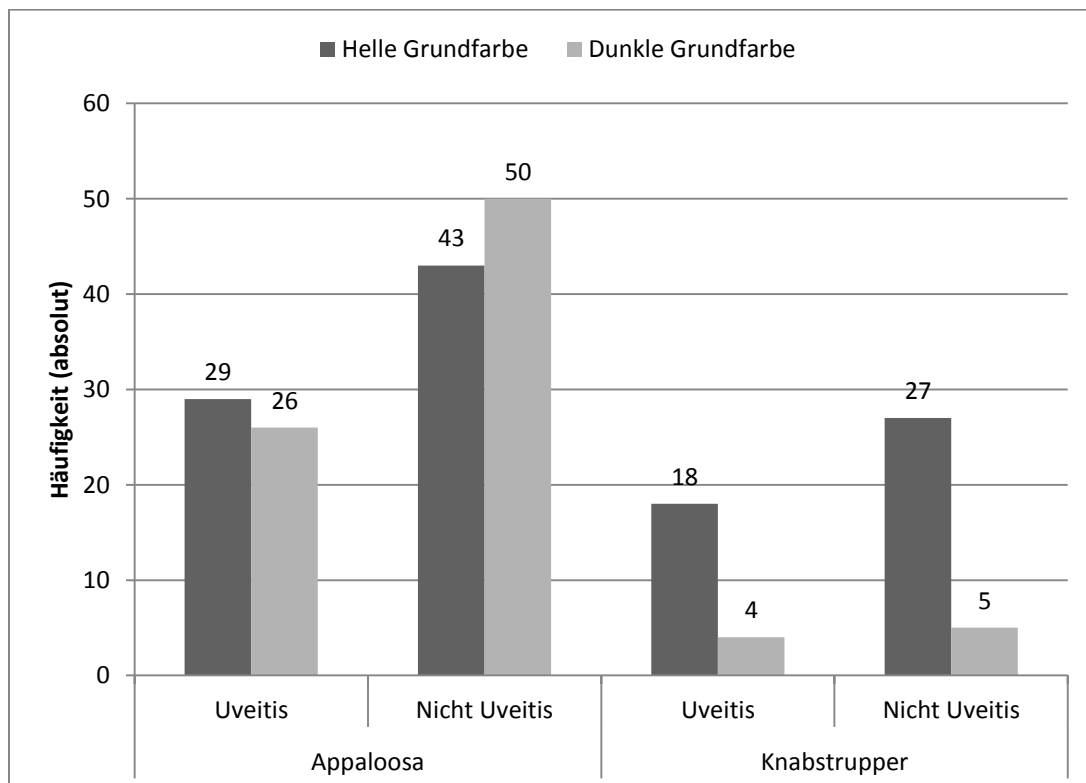


Abb. 29 Absolute Häufigkeit der Tigerschecken je Farbgruppe und Erkrankung

Zusätzlich wurde noch geprüft, ob zwischen der Farbgruppe und dem Leptospirenbefund, sowie zwischen der Farbgruppe und der Verlaufsform der Uveitis

eine Abhängigkeit besteht. Es konnte jedoch weder bei Appaloosas noch bei Knabstruppern ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Appaloosa – Leptospiren $\chi^2=0,11$, $p=0,37$; Knabstrupper – Leptospiren $\chi^2=2,437$, $p=0,0592$; Appaloosa – Verlauf $\chi^2=1,878$, $p=0,0853$; Knabstrupper – Verlauf $\chi^2=1,014$, $p=0,157$).

4.11. Erblindungsrisiko

Bei den Appaloosas, Knabstruppern, sonstigen Tigerschecken sowie Paint Horses und Warmblütern wurde der Anteil blinder Pferde bei der Erstvorstellung in der Klinik ausgewertet. Als blind wurden die Pferde bzw. das Auge – bei einseitiger Erkrankung – auch bewertet, wenn schon eine sehr starke, irreversible Sehbehinderung bestand. Von den Appaloosas waren bei Erstvorstellung nur 37,3% auf beiden Augen sehfähig, im Gegensatz zu 76,9% der Paint Horses und 79% der Warmblüter. Dieser Unterschied ist mit $\chi^2=12,61$ und $p=0,0004$ bzw. $\chi^2=29,676$ und $p<0,0001$ hochsignifikant. Auch im Vergleich zu Knabstruppern und sonstigen Tigerschecken haben Paint Horses und Warmblüter ein signifikant geringeres Erblindungsrisiko. Abbildung 30 gibt einen genaueren Überblick über die Sehfähigkeit bei den einzelnen Rassen.

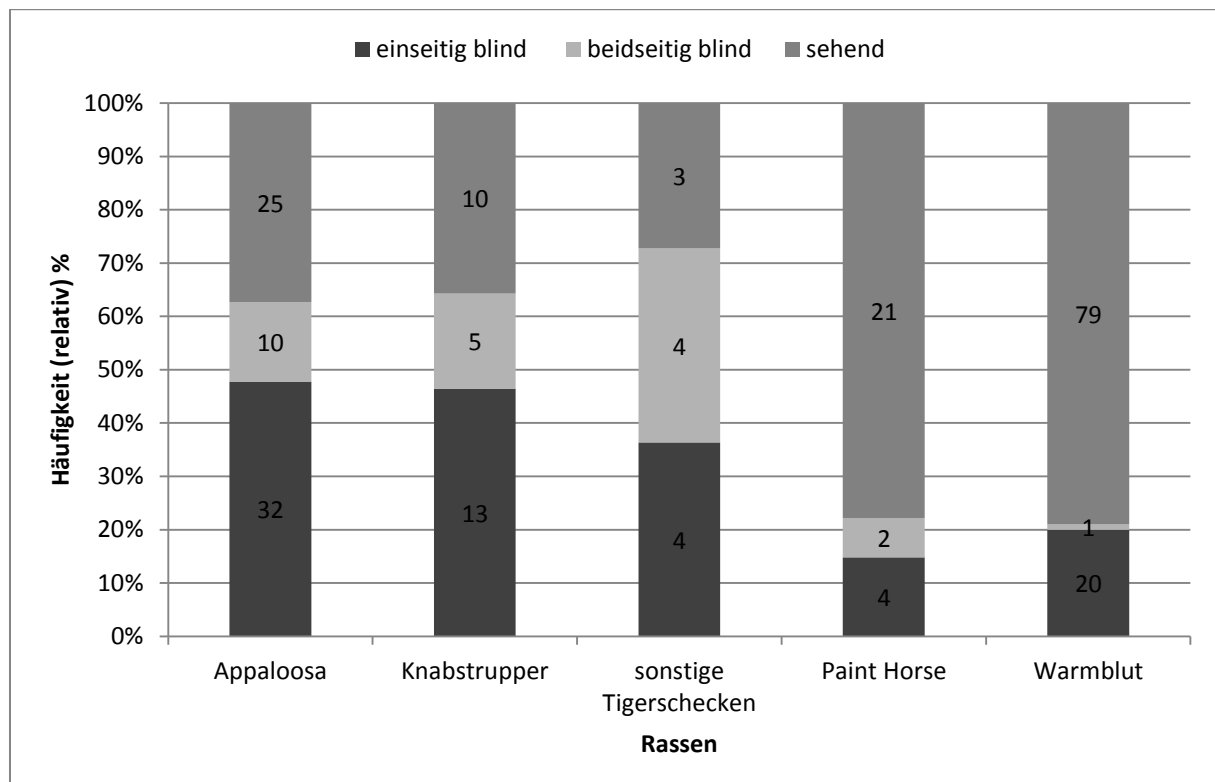


Abb. 30 Absolute und relative Häufigkeit der sehenden, einseitig und beidseitig erblindeten Pferde je Rasse

Betrachtet man den Anteil blinder Pferde in Bezug auf den Leptospirenbefund, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=2,009$ und $p=0,1564$). Tendenziell sind jedoch Pferde mit negativem Leptospirenbefund (60% blind) häufiger bei Erstvorstellung erblindet, als Pferde mit positivem Ergebnis (38,9% blind). Der Anteil blinder Pferde, bei denen kein Leptospirenuntersuchungsbefund vorliegt, ist mit 89,5% sehr hoch und unterscheidet sich signifikant sowohl von den negativen, als auch positiven Befunden ($\chi^2=4,952$ und $p=0,0261$ bzw. $\chi^2=10,378$ und $p=0,0013$). Der Anteil blinder Pferde in Abhängigkeit vom Leptospirenbefund ist in Abbildung 31 dargestellt.

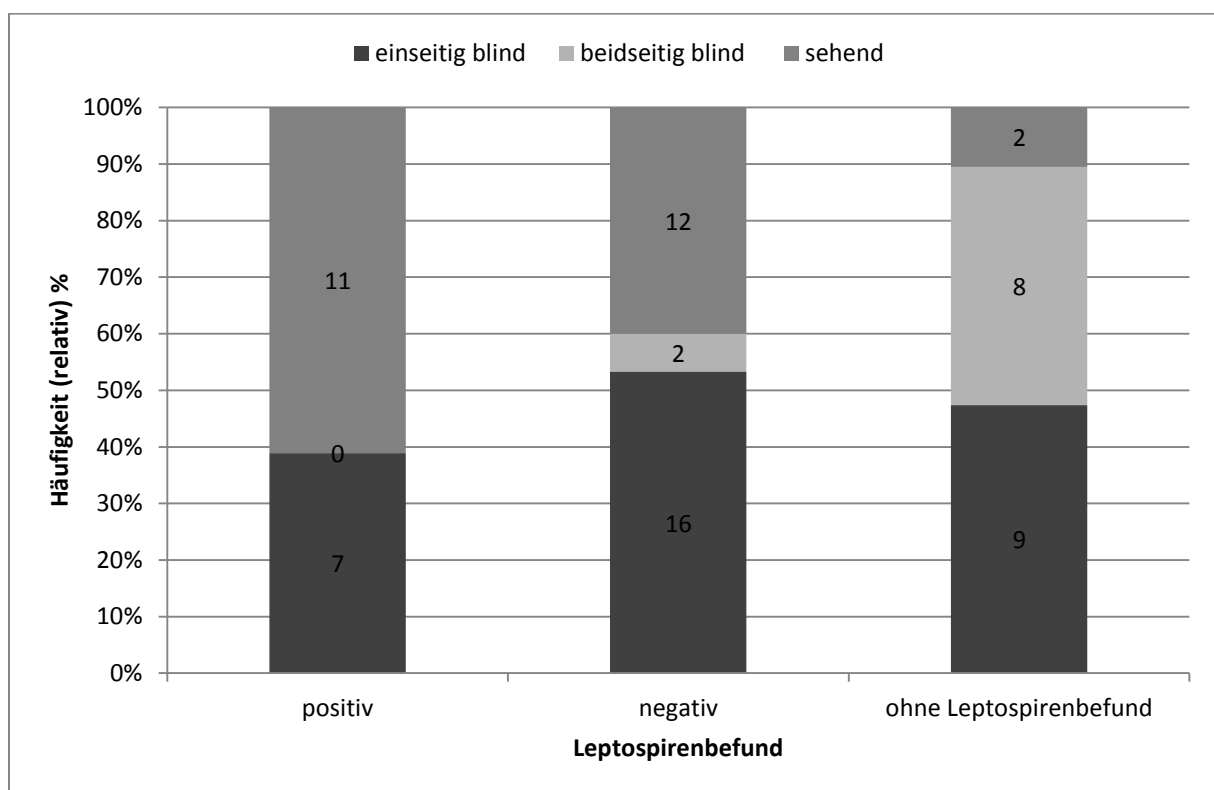


Abb. 31 Relative und absolute Häufigkeit erblindeter Pferde in Abhängigkeit vom Leptospirenbefund

Bei Betrachtung des Anteils blinder Pferde in Bezug auf die Verlaufsform der Uveitis fiel ein deutlicher Unterschied zwischen Pferden mit der klassischen Verlaufsform und denen mit der schleichenden Verlaufsform auf (siehe Abbildung 32). Bei ersterer waren 43,6% ein- oder beidseitig erblindet, bei letzterer jedoch 91,7%. Dieser Unterschied ist signifikant ($\chi^2=14,562$ und $p<0,0001$). Das Risiko bei einem schleichenden Verlauf bei der Vorstellung in der Klinik bereits erblindet zu sein ist somit doppelt so groß, wie beim klassischen Verlauf.

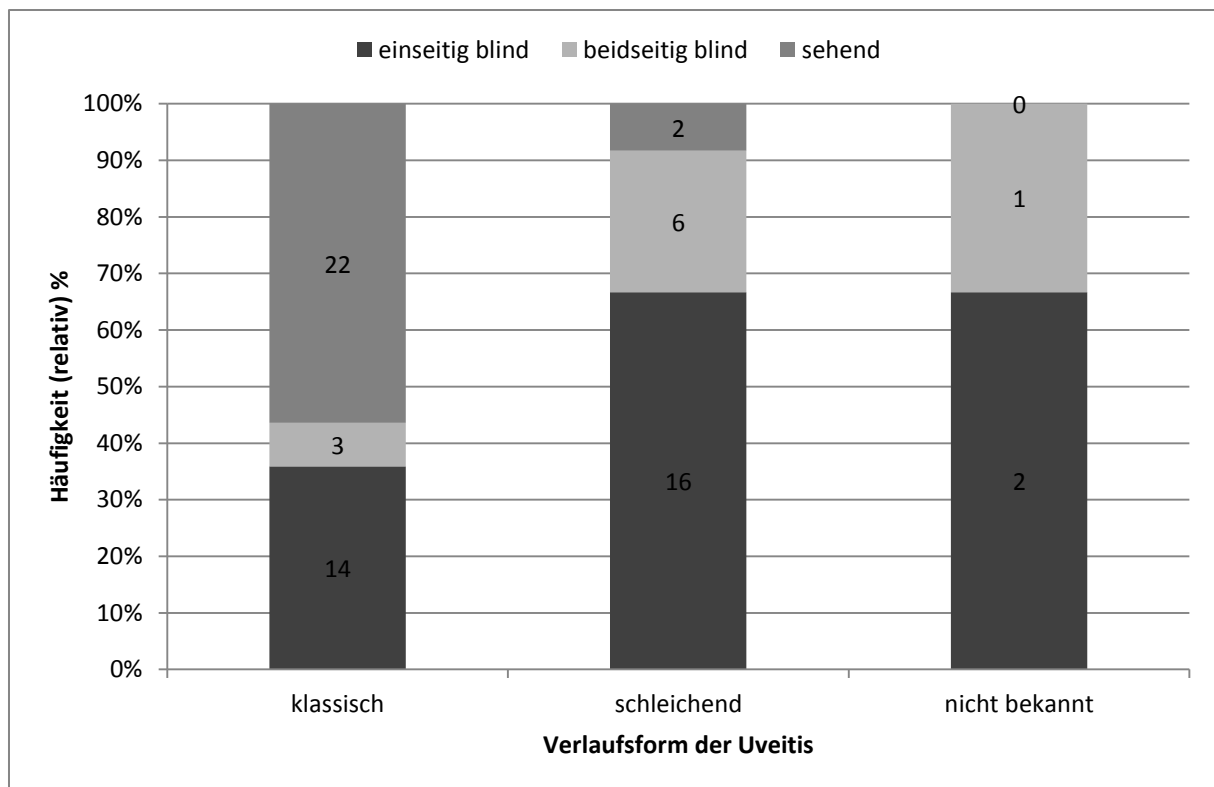


Abb. 32 Absolute und relative Häufigkeit erblindeter Pferde in Abhängigkeit von der Verlaufsform der Uveitis

5. Diskussion

5.1. Rasse

Eine Prädisposition für bestimmte Pferderassen an Uveitis zu erkranken konnte von mehreren Autoren festgestellt werden. So bemerkten Angelos et al. (1988), dass Appaloosas häufiger und Traber seltener erkranken als Vollblüter. Dwyer et al. (1995) und McLaughlin et al. (1992) fanden ebenfalls eine Überrepräsentation der Appaloosas. Die Arbeit von McLaughlin et al. (1992) bestätigt ebenfalls das seltenere Auftreten der Uveitis bei Travern und Vollblütern. Bartel (2004) dagegen fand, dass Isländer häufiger und Araber/Vollblüter seltener erkrankten. Die Gruppe „Westernpferde“, die auch die Appaloosas enthält, war bei ihr jedoch nicht überrepräsentiert. Auch bei Wiehen (2012) waren Isländer sehr häufig betroffen. Bei Szemes und Gerhards (2000) waren ebenfalls die Gruppe „Blüter“ seltener und die Gruppe „Ponys“ häufiger betroffen. Da die Zuordnung der einzelnen Rassen zu den verschiedenen Gruppen in allen Arbeiten unterschiedlich erfolgte, ist ein direkter Vergleich jedoch nicht möglich.

In der hier ausgewerteten Patientenpopulation waren Appaloosas, Isländer und Friesen häufiger an Uveitis erkrankt, Haflinger, Paint Horses und Kaltblüter dagegen seltener. Jedoch wurden als Vergleichspopulation nur die Pferde eines Jahrgangs zur Auswertung verwendet. Insbesondere bei selten vorkommenden Rassen kann eine zufällige Über- oder Unterrepräsentation nicht ausgeschlossen werden. Um diese Schwankungen auszugleichen und das relative Risiko einer Rasse an Uveitis zu erkranken berechnen zu können, wurden Daten der TGRDEU (Zentralen Dokumentation tiergenetischer Ressourcen in Deutschland) der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung herangezogen. Bei dieser zweiten Auswertung hatten Appaloosas ein 7,9-fach höheres Risiko an Uveitis zu erkranken als ein normales Warmblut. Auch andere Rassen hatten laut dieser Auswertung ein deutlich höheres Uveitisrisiko als Warmblüter - die iberischen Pferderassen ein 34,5-, die Knabstrupper ein 10,5-, die Criollos ein 8,1- und die Lippizaner ein 6,1-faches Risiko. Allerdings sind die angegebenen Herdbuchzahlen gerade bei den Criollos, Lippizanern und iberischen Pferden nur sehr gering und repräsentieren wahrscheinlich nicht die tatsächliche Population. Andere Rassen, bei denen die angegebenen Herdbuchzahlen realistischer erscheinen, wie bei den Friesen, Isländern und Travern, haben immerhin auch noch ein 3-4-fach erhöhtes Uveitisrisiko

im Vergleich zum Warmblut. Das relative Risiko der Kaltblüter und Haflinger dagegen beträgt nur das 0,4- bzw. 0,6-fache des Warmbluts. Fasst man die zwei Auswertungen zusammen, fällt auf, dass bei beiden die Appaloosas als überrepräsentierte Rasse und der Haflinger und das Kaltblut als unterrepräsentierte Rassen vorkommen. Die Überrepräsentation der Appaloosas kann somit mit dieser Arbeit bestätigt werden. Am wahrscheinlichsten für diese Überrepräsentation kommen wohl genetische Faktoren in Betracht. Schließlich konnten bei Appaloosas vier Allele in der ELA-Region des MHC auf Chromosom 20 mit der ERU assoziiert werden, welche möglicherweise durch eine verstärkte auto-Antigen Präsentation, die durch diesen MHC-Typ bedingt sein könnte, die Empfindlichkeit der Appaloosas erhöhen (Gilger und Deeg, 2011; Kaese et al., 2005; Rutherford et al., 2008).

Auch ist in der hier durchgeführten Untersuchung auffällig, dass viele andere Rassen mit nur kleinen Populationen und einer engen Zucht, wie Criollos, Lippizaner, die iberischen Rassen, Knabstrupper und Friesen, ebenfalls eher überrepräsentiert sind. In Populationen mit nur wenigen Tieren und nah verwandten Zuchtlinien ist es wahrscheinlicher, dass bestimmte Erkrankungen bzw. die Disposition für diese weitervererbt und manifest werden.

5.2. Farbe

Eine Überrepräsentation einzelner Farbschläge bei an Uveitis erkrankten Pferden wurde von mehreren Autoren beobachtet. So waren bei Bartel (2004) Schimmel, Braune und Schecken und bei Szemes und Gerhards (2000) Schimmel, Rappe und Schecken häufiger betroffen als die jeweilige Vergleichspopulation. Jedoch waren die Unterschiede nie signifikant. In der Arbeit von Wiehen (2012) war die Farbverteilung vergleichbar mit der in dieser Untersuchung festgestellten Verteilung. In Bezug auf die Vergleichspopulation ergibt sich in der hier durchgeführten Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Farbschlag und Uveitis. Rappen und Tigerschecken erkrankten häufiger an Uveitis als Pferde mit anderen Farben. Normale Schecken sind dagegen seltener betroffen. In den oben aufgeführten Arbeiten wurde der Farbschlag der Schecken nie weiter differenziert, so dass die bei Bartel (2004) und Szemes und Gerhards (2000) festgestellte Häufung der Schecken auf die Überrepräsentation der Tigerschecken zurückgeführt werden könnte. Dass normale Plattenschecken seltener von Uveitis betroffen sind als Tigerschecken konnte durch die spezielle Untersuchung der Appaloosas, Knabstrupper und Paint

Horses noch verdeutlicht werden. Sowohl die Uveitis, als auch mit dieser assoziierte Erkrankungen traten bei den tigergescheckten Rassen (Appaloosa, Knabstrupper) deutlich häufiger auf als bei den normalen Plattenschecken (Paint Horse).

Appaloosas haben demnach ein 2,4- und Knabstrupper sogar ein 3,1-fach höheres Risiko an Uveitis zu erkranken als Paint Horses.

Im Vergleich zu allen anderen Pferden haben Rappen ein 1,12- und Tigerschecken ein 1,16-fach höheres Risiko an einer Uveitis zu erkranken. Im Gegensatz dazu haben, wie oben erwähnt, einzelne Rassen aber ein bis zu 10-fach höheres Risiko für eine Uveitis als andere Rassen. Die Überrepräsentation der Appaloosas scheint also eher auf Grundlage der Rasse und nicht der Farbe zu suchen zu sein. Ein reiner Zusammenhang der Uveitiserkrankung mit der Farbe, bei dem der verringerte Melaniningehalt im Auge der Appaloosas die Abwehr beeinflussen soll, wird von Brooks und Matthews (2007) beschrieben. Dieser verringerte Melaniningehalt im Auge müsste jedoch durch den Leopard-Komplex bedingt sein, da sonst auch bei Schimmeln ein verringerter Melaniningehalt und damit eine häufigere Erkrankung an Uveitis vorkäme. Dies wird aber sowohl in dieser Arbeit, als auch bei Wiehen (2012) nicht bestätigt. Bei Bartel (2004) und Szemes und Gerhards (2000) waren Schimmel zwar etwas häufiger betroffen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch kann auf Grundlage dieser Theorie nicht erklärt werden, warum ausgerechnet Rappen, bei denen sicherlich kein verringerter Melaniningehalt im Auge vorliegt, ebenfalls häufiger betroffen sind. Allerdings konnte bei der Auswertung der Rassehäufigkeit eine Überrepräsentation der Friesen festgestellt werden. Da Friesen so gut wie immer Rappen sind, könnte das vermehrte Auftreten der Uveitis bei Rappen mit dem vermehrten Vorkommen dieser Erkrankung bei Friesen zu erklären sein.

Auch wird beschrieben, dass homozygote Träger des Leopard-Komplexes (Lp/Lp), also Pferde mit heller Grundfarbe und vielen Punkten, häufiger an Uveitis erkranken, als heterozygote Träger (Lp/lp), also Pferde mit dunkler Grundfarbe und wenigen Punkten (Brooks und Matthews, 2007; Gilger und Deeg, 2011). Auch dieser Zusammenhang kann in der hier durchgeführten Untersuchung nicht bestätigt werden. Von 55 Appaloosas mit bekannter Farbe wiesen 29 eine helle Grundfarbe und 26 eine dunkle Grundfarbe auf. Auch wenn nur die Appaloosas mit negativem Leptospirenbefund, bei denen von einer genetisch bedingten Ursache für Uveitis auszugehen ist, betrachtet wurden, konnten keine Unterschiede bei der

Farbverteilung festgestellt werden. 12 Appaloosas hatten eine helle und 11 eine dunkle Grundfarbe. Auch im Vergleich mit Appaloosas ohne Uveitis ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Farbverteilung. Wäre der verringerte Melaniningehalt Ursache des gehäuften Auftretens der Uveitis und durch den Leopard-Komplex bedingt, müssten hellere Appaloosas häufiger betroffen sein.

Allerdings wird bei Betrachtung der tigergescheckten Appaloosas, Knabstrupper und sonstigen Tigerschecken deutlich, dass die Tigerscheckung an sich doch eine besondere Form der Uveitis bedingen könnte. Schließlich wiesen nicht nur die Appaloosas Besonderheiten in den Punkten Verlaufsform, erkrankte Augen, Leptospirenbefund und Alter auf, sondern auch die tigergescheckten Knabstrupper und die sonstigen Tigerschecken. Eine schleichender Uveitisverlauf konnte bei 46,9% der tigergescheckten Appaloosas, 18,2% der tigergescheckten Knabstrupper und 50% der sonstigen Tigerschecken festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten bei allen untersuchten Pferden nur 3,2% einen schleichenden Verlauf. Bedingt durch den hohen Anteil schleichender Uveitiden war auch das Alter der untersuchten Tigerschecken mit 11,1 Jahren (tigergescheckte Appaloosas), 12,8 Jahren (tigergescheckte Knabstrupper) und 13,4 Jahren (sonstige Tigerschecken) überdurchschnittlich hoch. Ähnliche Unterschiede wie bei der Verlaufsform konnten beim Ergebnis der Leptospirenuntersuchung festgestellt werden, bei dem 59,4% der tigergescheckten Appaloosas, 70% der tigergescheckten Knabstrupper und 33,3% der sonstigen Tigerschecken einen negativen Befund hatten. In Kontrast dazu hatten nur 16,5% aller Pferde ein negatives Untersuchungsergebnis. Auch eine beidseitige Erkrankung, die bei 25% aller Pferde festgestellt werden konnte, war bei tigergescheckten Appaloosas, Knabstrupern und sonstigen Tigerschecken mit einem Anteil von 58,7%, 57,9% und 92,3% um ein vielfaches häufiger anzutreffen. Da diese Unterschiede nicht nur bei Appaloosas, bei denen eine Prädisposition über die Rasse vorliegen könnte, bestehen, sondern auch bei Knabstrupern und anderen Tigerschecken unterschiedlichster Rassen, scheint doch die Farbe der Tigerschecken an sich eine Rolle zu spielen. Da die Tigerscheckung nur über ein Allel auf Chromosom 1 vererbt wird (Terry et al., 2004), könnten Gene, die auf diesem Allel liegen und deren Funktion bzw. Expression gestört ist, die erhöhte Anfälligkeit eines Farbschlags für eine Erkrankung, wie die Uveitis, erklären. Einen Hinweis darauf gibt die Untersuchung von Bellone et al. (2008), die bei homozygoten Trägern des Allels (Lp/Lp) eine stark, und bei heterozygoten (Lp/lp) eine wenig

verringerte Expression des TRPM1-Gens festgestellt haben. Das TRPM1-Gen spielt eine Rolle bei der Melanozytenproliferation und -differenzierung und dem Überleben dieser Zellen, die auch an der Immunabwehr beteiligt sind.

5.3. Geschlecht

Bei der Auswertung der Geschlechtsverteilung der Patientenpopulation in dieser Arbeit zeigte sich, dass zu 41,2% Stuten, 10,2% Hengste und 48,6% Wallache an Uveitis erkrankten. Im Vergleich zur restlichen Klinikpopulation ergab sich kein signifikanter Unterschied. Auch hier waren 39,3% Stuten, 15,3% Hengste und 45,4% Wallache. Da davon auszugehen ist, dass annähernd gleich viele männliche und weibliche Pferde geboren werden, ist der Unterschied in der Geschlechterverteilung bei der Vergleichsklinikpopulation eventuell dadurch zu erklären, dass in der Klinik für Pferde zwar viele andrologische Patienten, zum Beispiel zur Kastration, vorgestellt werden, die gynäkologische Abteilung jedoch nur sehr klein ist und daher weniger Stuten behandelt werden. Diese Erklärung trifft aber nicht auf die Pferde mit Uveitis zu. Somit kann das oft in der Literatur (Alexander und Keller, 1990; Bartel, 2004; Szemes und Gerhards, 2000; Wiehen, 2012) zu findende gehäufte Auftreten der Uveitis bei männlichen Pferden bestätigt werden. Dass Hengste bei nicht an Uveitis erkrankten Pferden häufiger vertreten sind, könnte daran liegen, dass die meisten Hengste mit 2 bis 4 Jahren kastriert werden und somit im Alter von 8,3 Jahren, dem Durchschnittsalter der an Uveitis erkrankten Pferde, bereits Wallache sind. Andere Erkrankungen, wie beispielsweise typische Fohlen- und Jungtiererkrankungen, bzw. Behandlungen, wie beispielsweise die Kastration, die häufig an der Klinik vorgestellt bzw. durchgeführt werden, erklären den höheren Anteil der Hengste in der Klinikpopulation, da diese in einem Alter vorkommen, in dem die meisten männlichen Pferde noch Hengste sind.

5.4. Alter

Das Durchschnittsalter der an Uveitis erkrankten Pferde betrug in dieser Arbeit 8,3 Jahre. Fast dasselbe Alter mit 8,4 Jahren konnte von Wiehen (2012) ermittelt werden, wobei bei ihrer Arbeit zum Teil derselbe Datensatz verwendet wurde. Somit ist diese Übereinstimmung nicht verwunderlich. Betrachtet man das Durchschnittsalter der einzelnen Rassen konnte festgestellt werden, dass Knabstrupper, Criollos, Haflinger und Appaloosas im Durchschnitt deutlich älter waren als die ermittelten 8,3 Jahre. Auch der Farbschlag der Tigerschecken wies mit

11,9 Jahren ein deutlich höheres Durchschnittsalter auf. Dies ist aber schon dadurch bedingt, dass die Tigerschecken hauptsächlich durch die älteren Rassen Appaloosas und Knabstrupper repräsentiert werden und umgekehrt. Bei differenzierter Betrachtung des Alters der Tigerschecken wiesen aber auch die sonstigen Tigerschecken ein überdurchschnittliches Alter von 13,4 Jahren auf. Wie in Kapitel 5.6. dargelegt wird, tritt bei diesen Rassen bzw. dieser Farbe vermehrt der schleichende Verlauf der Uveitis auf. Dieser wird, da er meist ohne auffällige klinische Symptome verläuft, häufig erst sehr spät vom Besitzer des Pferdes bemerkt. Somit erfolgt auch die Vorstellung in der Klinik erst in einem höheren Alter. Der unbemerkte Beginn der Erkrankung kann dann aber schon einige Jahre zurückliegen.

5.5. Betroffene Augen

In der durchgeführten Untersuchung waren bei 37% der Patientenpopulation das rechte Auge, bei 38% das linke Auge und bei 25% beide Augen an Uveitis erkrankt. Die Häufigkeit der beidseitigen Erkrankung liegt damit im Mittelfeld der in der Literatur angegebenen Werte, die zwischen 13% (Wiehen, 2012) bis 14,7% (Alexander und Keller, 1990) und 36,4% (Szemes und Gerhards, 2000) bis 52% (Dwyer, 1998) schwanken. Deutliche Abweichungen davon konnten bei den Appaloosas und Knabstruppern beobachtet werden. Bei diesen Rassen waren 59,4% bzw. 60,7% an beiden Augen betroffen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Untersuchung von Dwyer (1998) überein. Auch sie konnte bei Appaloosas eine häufigere bilaterale Erkrankung feststellen, da in ihrer Untersuchung 81% der Appaloosas aber nur 42% der restlichen Pferde beidseits erkrankten.

In Bezug auf die Farbe konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Tigerschecken und der beidseitigen Erkrankung festgestellt werden. 64,1% der Tigerschecken wiesen eine beidseitige Erkrankung auf. Dies wird allein schon dadurch bedingt, dass der Hauptanteil der Tigerschecken durch Appaloosas und Knabstrupper repräsentiert wird, die beide gehäuft beidseitig erkranken. Um einen rein durch diese Rassen bedingten Zusammenhang auszuschließen wurden die Tigerschecken noch einmal differenziert betrachtet. Dabei konnte festgestellt werden, dass 58,7% der Appaloosas mit Tigerscheckung, 57,9% der Knabstrupper mit Tigerscheckung und 92,3% der restlichen Tigerschecken beidseits erkrankten. Die beidseitige Erkrankung scheint also tatsächlich auch durch die Farbe bedingt zu sein

und nicht nur durch die häufig tigergescheckten Rassen Appaloosa und Knabstrupper.

5.6. Verlaufsform der Uveitis

Bei der Auswertung der Verlaufsform der Uveitis wurde bei 96,8% der Patienten ein klassischer Verlauf mit deutlichen, wiederholt auftretenden Entzündungserscheinungen festgestellt. Nur bei 53 Pferden (3,2%) war die Zuordnung zu der schleichenden Verlaufsform möglich. Jedoch ist zu beachten, dass bei dieser Zuordnung, die auf Basis des Vorberichts und der ophthalmologischen Untersuchung durchgeführt wurde, auch falsch „positive“ Pferde vorkommen können. Das sind Pferde, die der schleichenden Verlaufsform zugeordnet wurden, aber trotzdem deutliche Entzündungsschübe zeigten, die jedoch vom Patientenbesitzer nicht bemerkt wurden, da das Pferd nur selten unter Beobachtung stand (beispielsweise bei längerem Aufenthalt auf der Weide).

Von den 53 Pferden mit schleichendem Verlauf waren schon allein 25 Appaloosas (47,2%). Betrachtet man nur die Appaloosas, so zeigten 25 (45,5%) einen schleichenden Verlauf und 30 (54,5%) die klassische Verlaufsform. Dies bestätigt die von Gilger und Deeg (2011) gemachten Beobachtungen, dass bei Appaloosas häufig der schleichende Verlauf der Uveitis auftritt. Sie nehmen an, dass der Uveitis der Appaloosas eine andere Ursache und Pathogenese zugrunde liegt, als der klassischen ERU (Gilger und Deeg, 2011). Auch bei Knabstruppern tritt die schleichende Verlaufsform signifikant häufiger auf als bei den anderen Rassen. Sie stellen mit 6 Pferden immerhin noch 11,3% der schleichenden Uveitisfälle. 33,3% der Knabstrupper zeigten einen schleichenden Verlauf.

Betrachtet man die Verlaufsform in Bezug auf die Farbe ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Tigerschecken und den restlichen Farben. Tigerschecken wiesen zu 40,8% einen schleichenden Verlauf auf. Von den 20 Tigerschecken mit schleichender Uveitis waren jedoch 15 Appaloosas. Nur 2 Knabstrupper mit Tigerscheckung und 3 sonstige Tigerschecken zeigten einen schleichenden Verlauf. Die Unterschiede in der Verlaufsform bei den verschiedenen Tigerschecken sind jedoch nicht signifikant.

5.7. Leptospirenergebnis

Die Untersuchung auf Leptospiren verlief bei 84% der Patienten positiv. Nur bei 16% verliefen alle 4 möglichen Untersuchungen negativ. Dieses Ergebnis ist mit der Untersuchung von Wiehen (2012) vergleichbar, in der 78% der Patienten positiv und 22% negativ auf Leptospiren getestet wurden. Bei Betrachtung der verschiedenen Rassen fiel ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen einem negativen Leptospirenbefund und den Rassen Appaloosa, Knabstrupper und auch Criollo auf. 62,5% der Appaloosas, 56,3% der Knabstrupper und 57,1% der Criollos hatten ein negatives Leptospirenergebnis. Allerdings war nur von insgesamt 7 Criollos ein Leptospirenbefund vorhanden. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl kann eine zufällige Überrepräsentation dieser Rasse nicht ausgeschlossen werden. Dass 62,5% der Appaloosas negativ getestet wurden steht in Einklang mit der Untersuchung von Wiehen (2012), bei der 70%, und der von Dwyer (1998), bei der 66,7% der Appaloosas negativ waren. Bei Dwyer (1998) wurde allerdings nur auf *Leptospira pomona* im Serum getestet und kein Leptospirennachweis im Auge durchgeführt, weshalb diese Untersuchung nicht mit der hier durchgeführten und der von Wiehen (2012) vergleichbar ist. Trotzdem kann aus der Untersuchung von Dwyer entnommen werden, dass Leptospiren bei der Uveitis der Appaloosas nicht so häufig beteiligt sind, da diese nur in 33,3% positiv getestet wurden, im Vergleich zu 72,9% der anderen Pferde. Dass auch Knabstrupper häufiger ein negatives Leptospirenergebnis aufweisen widerspricht der Untersuchung von Wiehen (2012), bei der nur 30% der Knabstrupper negativ getestet wurden. Allerdings bezog sie nur 7 Knabstrupper in die Untersuchung mit ein. In der hier durchgeführten Studie konnten immerhin 16 Knabstrupper berücksichtigt werden, von denen 56,3% negativ auf Leptospiren getestet wurden.

Bezieht man das Leptospirenergebnis auf den Farbschlag konnte wiederum bei den Tigerschecken eine deutliche Abweichung zu den anderen Farbschlägen festgestellt werden. 58,3% der Tigerschecken wurden negativ getestet. Dies ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass die Tigerschecken zum Großteil durch die häufig negativen Appaloosas und Knabstrupper repräsentiert werden. Sonstige Tigerschecken waren immerhin zu 33,3% negativ. Also auch noch doppelt so häufig wie der Durchschnitt mit 16%.

Ein weiterer Zusammenhang wurde zwischen der Verlaufsform und dem Leptospirenbefund festgestellt. Die Pferde mit schleichendem Verlauf wiesen zu 70,8% ein negatives Untersuchungsergebnis auf. Im Vergleich zu nur 12,1% der Pferde mit einer klassischen Verlaufsform. Jedoch waren unter den 17 Pferden mit schleichender Uveitis und negativem Ergebnis 13 Appaloosas und Knabstrupper. Somit ist dieser Zusammenhang nicht verwunderlich, da diese beiden Rassen sowohl häufiger negativ auf Leptospiren getestet werden, als auch häufiger den schleichenden Verlauf der Uveitis zeigen.

5.8. Untersuchungsbefunde

Bei der Auswertung der Untersuchungsbefunde wurde auf den Vergleich der Tigerschecken mit den Warmblütern bzw. Paint Horses Wert gelegt. Die relative Häufigkeit der Befunde bei den Warmblütern stimmt mit den Ergebnissen der Untersuchung von Wiehen (2012) weitgehend überein, wodurch diese als Vergleichspopulation geeignet erscheinen. Nur die Befunde der diffusen Katarakt, Glaskörperveränderungen, Retinaveränderungen und Retinaablösung wurden in dieser Arbeit etwas häufiger beobachtet.

Beim Vergleich der Appaloosas, Knabstrupper und sonstigen Tigerschecken mit den Warmblütern bzw. Paint Horses fiel auf, dass diese signifikant häufiger hintere Synechien (46,3%), Linsen(sub)luxationen (20,4%), Bulbusatrophie/Phthisis bulbi (26,9%) und diffuse Katarakt (58,3%) zeigten. Eine fokale Katarakt war bei ihnen jedoch seltener zu beobachten. Dies liegt daran, dass die Linsentrübung bei der Auswertung entweder als fokal oder als diffus eingestuft wurde. Einer diffusen Katarakt bei den Tigerschecken gingen wahrscheinlich häufig auch fokale Trübungen voraus, die aber am Tag der Vorstellung in der Klinik schon so weit fortgeschritten waren, dass die Einstufung als diffuse Katarakt erfolgte. Allgemein sind die bei den Tigerschecken vermehrt auftretenden Symptome - Bulbusatrophie/Phthisis, Linsen(sub)luxation, diffuse Katarakt - alles Zeichen für weit fortgeschrittene chronische Augenveränderungen. Auch Retinaablösung (16,7%) und Glaukom (7,4%), zwei weitere Komplikationen chronischer Uveitiden, kamen bei den Tigerschecken tendenziell häufiger vor als bei Warmblütern und Paint Horses. Jedoch war dies nicht statistisch signifikant. Das vermehrte Vorkommen dieser, für chronische weit fortgeschrittene Uveitiden, typischen Befunde kann mit dem gehäuftten Auftreten der schleichenden Verlaufsform der Uveitis bei den Appaloosas,

aber auch anderen Tigerschecken (siehe Kapitel 5.6.), erklärt werden. Da diese oft ohne äußere Anzeichen abläuft und von den Patientenbesitzern häufig erst durch eine auffällige Sehbehinderung oder sogar plötzliche Blindheit oder Trübung des Auges bemerkt wird, werden diese Pferde erst zu einem sehr späten Zeitpunkt einem Tierarzt bzw. in der Klinik vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt werden dann die oben genannten chronischen Augenveränderungen festgestellt. Im Gegensatz dazu werden Pferde mit klassischem Uveitisverlauf und deutlichen schmerzhaften Symptomen viel früher auffällig und folglich einem Tierarzt vorgestellt und adäquat behandelt. Daher sind weit fortgeschrittene Augenveränderungen oder Blindheit bei diesen Patienten deutlich seltener anzutreffen. Ähnliche Beobachtungen konnten auch von Dwyer (1998) gemacht werden. Bei ihren Untersuchungen zeigten Appaloosas auch deutlich häufiger Hornhauttrübungen, Irisveränderungen, hintere Synechien, Linsenluxationen, diffuse Katarakt, Glaukom und Bulbusatrophie/Phthisis als nicht-Appaloosas. Die Häufigkeiten dieser Symptome weichen jedoch zum Teil sehr stark von den in dieser Arbeit beobachteten Häufigkeiten ab. Insbesondere die Irisveränderungen (Atrophie/Verfärbung), die für die bei Appaloosas häufig vorkommende schleichende Uveitis typisch zu sein scheinen (Gilger und Deeg, 2011), konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Dwyer (1998) beobachtete diese bei 54,8% der Appaloosas, im Gegensatz zu nur 10,1% in dieser Arbeit. Noch dazu war das Auftreten der Irisveränderungen bei Appaloosas in dieser Arbeit nicht signifikant häufiger festzustellen als bei Warmblütern mit $\chi^2 = 2,533$ und $p = 0,111$, obwohl es, wie oben erwähnt, typisch für den schleichenden Verlauf sein soll, der bei Appaloosas auch in dieser Arbeit deutlich häufiger beobachtet wurde als bei Warmblütern.

5.9. Erblindungsrisiko

Appaloosas haben im Vergleich zu anderen Pferden ein erhöhtes Erblindungsrisiko. In der hier durchgeführten Untersuchung waren 47,8% auf einem Auge und 14,9% bereits auf beiden Augen erblindet. Ähnliche Resultate liefert die Auswertung der Knabstrupper (46,4% einseitig, 17,9% beidseitig) und sonstigen Tigerschecken (36,4% einseitig, 36,4% beidseitig). Im Gegensatz dazu waren bei den Vergleichsrassen der Paint Horses und Warmblüter nur 14,8% bzw. 20% einseitig und 7,4% bzw. 1% beidseitig erblindet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Dwyer (1995), bei der 68% der Appaloosas und aber nur 36% der anderen Pferde ein- oder beidseitig erblindeten.

Allerdings stellte sich bei ihr ein anderer Zusammenhang mit dem Leptospirenbefund heraus. Pferde mit positivem Leptospirenbefund (36,3% blind) hatten schlechtere Chancen langfristig sehfähig zu bleiben, als Pferde mit negativem Befund (19,4% blind) (Dwyer, 1998; Gilger und Deeg, 2011). Im Gegensatz dazu waren von den hier ausgewerteten Patienten 38,9% mit positivem Befund und 60% mit negativem Befund ein- oder beidseitig erblindet. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied besteht allerdings zwischen den Pferden, bei denen kein Befund vorliegt und denen mit positivem bzw. negativem Ergebnis. Dies erklärt sich dadurch, dass bereits blinde Pferde seltener für eine Parazentese bzw. Vitrektomie in Narkose gelegt werden, da der Nutzen einer Operation, bei der die Sehfähigkeit nicht wiederhergestellt werden kann und welche "nur" noch die Kontrolle der Entzündungsschübe erlaubt, vermindert ist. Daher ist auch keine Leptospirenuntersuchung in Kammerwasser- bzw. Glaskörperproben möglich.

Dass bei einem negativen Leptospirenbefund häufiger blinde Pferde zu finden sind, hängt wohl damit zusammen, dass negative Leptospirenbefunde häufiger beim schleichenden Verlauf der Uveitis vorkommen. Bei der schleichenden Verlaufsform der Uveitis ist das Erblindungsrisiko doppelt so groß wie bei der klassischen. Dieser Unterschied ist hoch-signifikant ($p < 0,0001$). Dies lässt sich damit erklären, dass Pferde mit schleichendem Verlauf und ohne deutliche Symptome viel später entdeckt werden und somit häufig erst mit chronischen, den Visus beeinträchtigenden Veränderungen einem Tierarzt vorgestellt werden. Auch eine frühzeitige Therapie, die die Zerstörung der Augenstrukturen verhindern oder zumindest verlangsamen würde, ist bei einer unentdeckten, schleichenden Uveitis nicht möglich.

5.10. Cyclosporin A Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis

Der Einsatz von suprachoroidalen Cyclosporin-Implantaten bei der Uveitis verhindert erneute Entzündungsschübe bei 50-89% der Pferde (Gilger et al., 2010; Tömördy, 2009) und halbiert in etwa das Erblindungsrisiko von 47% auf 25% (Gilger et al., 2010). Insbesondere bei Appaloosas soll das Implantat zur Erhaltung der Sehfähigkeit von Vorteil sein, da die Erblindungshäufigkeit von 81% auf 12 % gesenkt werden konnte (Gilger et al., 2010). Dieser Umstand könnte damit erklärt werden, dass Appaloosas an einer anderen Form der Uveitis leiden, die seltener durch Leptospiren verursacht ist, als bei anderen Pferden. Durch das CsA-Implantat werden die Leptospiren nicht aus dem Auge entfernt und können weiterhin zum

Auslösen von Entzündungsschüben führen, was die geringere Wirkung bezüglich der Erhaltung der Sehfähigkeit bei anderen Pferden als Appaloosas erklären könnte.

Bei Pferden mit positivem Leptospirenbefund ist die Vitrektomie eine geeignetere Methode um erneute Entzündungen und einen damit einhergehenden Sehverlust zu verhindern, da die entzündungsauslösenden Leptospiren dauerhaft aus dem Auge entfernt werden und dann keine erneuten Schübe auftreten. Das CsA-Implantat sollte dagegen nach spätestens 4 Jahren erneuert werden, da das CsA-Depot zu dieser Zeit aufgebraucht ist und keine weitere CsA-Freisetzung erfolgt, was zum Absinken der CsA-Konzentration im Glaskörper führt und damit eine Zunahme erneuter Entzündungsschübe begünstigen kann (Gilger et al., 2010). Zum Austausch des Implantats wäre allerdings eine erneute Operation in Vollnarkose nötig. Ein weiterer Vorteil der Vitrektomie ist, dass die Sicht beeinträchtigende Trübungen und Einlagerungen effektiv aus dem Glaskörper entfernt werden. Dies wäre beim Einsatz eines CsA –Implantats zusätzlich nötig, um die Sehfähigkeit zu verbessern. Die einzigen Nachteile der Vitrektomie sind, dass sie die invasivere und mit mehr Komplikationen behaftete Methode ist (Spiess, 2008) und dass mehr Erfahrung von Seiten des Operateurs und eine spezielle Ausstattung zur Durchführung nötig sind (Gilger et al., 2010).

Bei Pferden mit negativem Leptospirenbefund dagegen ist die Vitrektomie nicht geeignet, um erneute Entzündungen zu verhindern. So konnten nur bei 17,5% der vitrektomierten Pferde mit negativem Befund erneute Entzündungen verhindert werden, im Gegensatz zu 82,5% der Pferde mit positivem Befund (Tömördy et al., 2010). Da, wie in den hier durchgeführten Untersuchungen gezeigt, Appaloosas in 62,5% der Fälle einen negativen Leptospirenbefund aufweisen, ist die Durchführung einer Vitrektomie ohne vorherige Parazentese und Leptospirenuntersuchung bei dieser Rasse nicht sinnvoll. Gleiches gilt auch für Knabstrupper, bei denen 56,3% einen negativen Befund hatten, und allgemein für Pferde mit Tigerscheckung, da bei diesem Farbschlag 58,3% der Pferde ein negatives Ergebnis der Leptospirenuntersuchung aufweisen. Um auch bei den Pferden mit negativem Leptospirenbefund die Entzündungsschübe über einen längeren Zeitraum zu stoppen, ist der Einsatz eines suprachoroidalen CsA-Implantats die einzige Möglichkeit, da eine dauerhafte konservative Therapie, vor allem bei Pferden mit

schleichendem Uveitisverlauf, nicht praktikabel und mit vielen Nebenwirkungen (z.B. Ulzeration der Kornea bei längerem Einsatz von Glukokortikoiden) behaftet ist.

Jedoch muss dabei berücksichtigt werden, dass dessen Einsatz nur bei Pferden sinnvoll ist, bei denen noch keine schwerwiegenden Komplikationen aufgetreten sind (Gilger und Spiess, 2006). Besteht beispielsweise schon eine mature Katarakt oder ein Glaukom, so kann auch nicht durch das CsA-Implantat, genauso wenig wie durch eine Vitrektomie, die Sehfähigkeit wiederhergestellt oder -im Falle des Glaukoms- eine Schmerzfreiheit erreicht werden. Dies limitiert den Einsatz bei den häufig Leptospiren-negativen Appaloosas, Knabstrupperrn und anderen Tigerschecken erheblich, da gerade bei diesen Rassen bzw. bei diesem Farbschlag gehäuft die schleichende Form der Uveitis auftritt. Bei Appaloosas zeigten immerhin 45,5%, bei Knabstrupperrn 33,3% und beim Farbschlag der Tigerschecken 40,8% die schleichende Verlaufsform. Beim schleichenden Verlauf wird die Erkrankung jedoch erst sehr spät bemerkt, da keine schmerzhaften und mit deutlichen Symptomen einhergehenden Entzündungsschübe auftreten. Daher wurden bei Appaloosas, Knabstrupperrn und anderen Tigerschecken signifikant häufiger chronische Augenveränderungen, wie hintere Synechien, diffuse Katarakte, Linsen(sub)luxationen und Phthisis bulbi festgestellt, als bei anderen Pferden. Auch waren 62,7% der Appaloosas, 64,3% der Knabstrupper und 72,7% der sonstigen Tigerschecken bereits zur Erstvorstellung in der Klinik ein- oder beidseitig erblindet, so dass bei diesen der Einsatz eines CsA-Implantats nicht mehr sinnvoll wäre. Das Problem der zu späten Erkennung von schleichenden Uveitiden könnte nur durch eine routinemäßige Augenuntersuchung, beispielsweise in Zusammenhang mit der jährlichen Impfung, bei den gefährdeten Rassen Appaloosa und Knabstrupper bzw. dem Farbschlag der Tigerschecken gelöst werden. Bei Pferden, die noch beidseits sehfähig oder nur auf einem Auge erblindet sind (85,1% der Appaloosas, 82,1% der Knabstrupper und 63,6% der sonstigen Tigerschecken), wäre allerdings der Einsatz eines CsA-Implantats in die beiden sehfähigen Augen bzw. im zweiten noch sehenden Auge möglich, wenn bei diesen Augen Veränderungen im Sinne einer Uveitis festgestellt werden. Zumindest sollte, vor allem bei schon einseitiger Erblindung, eine genau Überwachung des noch sehfähigen Auges und eine routinemäßige tierärztliche Untersuchung erfolgen, da gerade Appaloosas und Knabstrupper bzw. der Farbschlag der Tigerschecken gehäuft beidseitig erkranken

(über 60%). So könnten entzündliche Veränderungen frühzeitig erkannt und langfristig mit einem CsA-Implantat therapiert werden.

Allerdings ist das suprachoroidale CsA-Implantat weder in Deutschland noch in den USA zugelassen (U.S. Food and Drug Administration, 2013), so dass dessen Einsatz theoretisch nur durch Umwidmung im Sinne eines Herstellen Lassens in einer Apotheke möglich ist. Dies könnte sich aber schwierig gestalten, da nur wenige Apotheken solch ein Implantat, das über lange Zeit einen Wirkstoff kontinuierlich abgeben muss, anfertigen können. Für Pferde mit negativem Leptospirenbefund stellt es allerdings die einzige Möglichkeit dar, die Entzündung dauerhaft und langfristig zu kontrollieren und die Sehfähigkeit zu erhalten, da dies mit einer konservativen lokalen oder systemischen Therapie nur schwer zu erreichen ist (Gilger und Spiess, 2006). Insbesondere bei Appaloosas und anderen Tigerschecken, bei denen gehäuft die schleichende Verlaufsform der Uveitis vorkommt, wäre die kontinuierliche Wirkung des CsA-Implantats von Vorteil, da die Entzündung nicht schubweise auftritt, sondern ständig subklinisch vorhanden ist und zur Zerstörung der Augenstrukturen führt (Gilger und Deeg, 2011). Dieser Umstand erklärt eventuell auch die besonders guten Ergebnisse des CsA-Implantats in den Untersuchungen von Gilger et al. (2010) zum Erhalt der Sehfähigkeit bei Appaloosas. Daher wäre eine Zulassung des suprachoroidalen Implantats ein wichtiger Schritt um diese Lücke in der Therapie der Uveitis zu schließen.

Alternativ zum CsA-Implantat sind noch einige weitere CsA-Formulierungen, meist zur Therapie von Erkrankungen der Kornea bzw. zur Verhinderung einer Korneatransplantatabstoßung, in Entwicklung, die zumindest unter bestimmten Voraussetzungen intraokulare Konzentrationen erreichen. So konnten mit den MPEG-hex PLA-Micellen therapeutische intraokulare CsA-Konzentrationen erreicht werden. Allerdings wurden diese nach 5 mal täglicher Applikation bei Ratten gemessen (Di Tommaso et al., 2012). Ähnlich verhält es sich mit der Nanoemulsion NOVA 22007, bei der nach 4 mal täglicher Applikation intraokulare Konzentrationen bei Kaninchen gemessen werden konnten (Daull et al., 2013). Ob beim Pferd mit diesen Nanosystemen therapeutische intraokulare CsA-Konzentrationen zu erreichen sind, müsste erst noch erforscht werden. Jedoch ist dies eher unwahrscheinlich, da das Pferdeauge um ein vielfaches größer ist, als das Auge von Ratte oder Kaninchen, und sich das applizierte CsA somit in einem viel größeren Volumen

verteilen und längere Strecken bis in das posteriore Augensegment zurücklegen müsste. Außerdem wäre eine 4 bis 5 mal tägliche Anwendung völlig unpraktikabel und von fast keinem Patientenbesitzer über einen längeren Zeitraum, über den die Therapie bei einer schleichenden, chronischen Uveitis aber laufen müsste, durchführbar. Noch dazu lassen sich nur wenige Pferde eine so häufige und über Wochen bis Monate dauernde Therapie mit Augentropfen gefallen.

Vielversprechender als die oben genannten Nanosysteme sind da eher die SLNs (solid lipid nanoparticles), da nach einmaliger Applikation beim Schaf niedrige therapeutische Konzentrationen von 30-40 ng/ml erreicht werden konnten – mit steigenden Konzentrationen bis 24 Stunden nach Applikation (Basaran et al., 2010). Das Schafauge ist zwar immer noch deutlich kleiner als das Auge vom Pferd, aber auch um einiges größer als Ratten- oder Kaninchenaugen, so dass auch beim Pferd noch therapeutische Konzentrationen erwartet werden könnten. Auch wurde die Konzentration beim Schaf nach einmaliger Applikation gemessen und mit steigender Tendenz bis 24 Stunden und dann gleichbleibendem Level bis 48 Stunden nach Applikation. Bei mehrmaliger Applikation wäre daher noch mit einer Erhöhung der Konzentration und Akkumulation von CsA im Glaskörper zu rechnen. Neben diesen Nanosystemen erreicht auch die Prodrug OPPH088 bei 2 mal täglicher Applikation bei Ratten therapeutische Konzentrationen in der Retina, jedoch nicht im Glaskörper (Rodriguez-Aller et al., 2012). Die Wirksamkeit beim Pferd ist jedoch wiederum aufgrund der viel größeren Augen und dem damit einhergehenden Verdünnungseffekt auf die CsA-Konzentration fraglich. Außer CsA wäre auch noch der Einsatz von Sirolimus (=Rapamycin), einem anderen immunsuppressiven Wirkstoff, der 10- bis 20-mal stärker ist als CsA, möglich. Nach intravitrealer Injektion beim Pferd waren nach 21 Tagen noch hohe Wirkstoffspiegel im Glaskörper messbar und keine histologischen, klinischen oder funktionellen Veränderungen feststellbar (Douglas et al., 2008). Somit wäre ein therapeutischer Einsatz bei der Uveitis denkbar. Die Wirksamkeit müsste allerdings erst noch in weiteren Untersuchungen bewiesen werden. Ein großer Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass wiederholte intravitreale Injektionen nötig wären, die vor allem in den durch viele Entzündungen vorgeschädigten Augen zu schweren Komplikationen, wie Einblutung und Netzhautablösung, führen könnten. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Zulassung des suprachoroidalen CsA-Implantats zur Therapie von nicht durch Leptospiiren bedingten, rezidivierenden Uveitiden und schleichenden Uveitiden

von Vorteil wäre, da es einerseits relativ sicher und über Jahre wirksam ist und es andererseits keines Mitwirkens des Patientenbesitzers und auch des Pferdes bedarf. Als Alternative zu dieser Operation wären eventuell auch CsA-Augentropfen auf Basis der SLNs denkbar. Jedoch bedarf es hier noch einiger Forschung, sowohl was die CsA-Konzentration im Pferdeauge, als auch die Wirksamkeit zur Verhinderung rezidivierender Uveitisschübe angeht.

6. Zusammenfassung

Cyclosporin A (CsA) ist ein potenter immunsuppressiver Wirkstoff, der neben dem Einsatz in der Transplantationsmedizin auch zur Therapie von Augenerkrankungen verwendet wird. Sein Einsatz bei Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts, wie der Uveitis, wird allerdings durch die schwerwiegenden Nebenwirkungen bei systemischer Gabe und die sehr schlechte Penetration der Kornea, mit den daraus resultierenden sehr geringen intraokularen Wirkstoffkonzentrationen, bei lokaler Applikation beschränkt. Zur Therapie der chronischen Uveitis bei Pferden wurde daher ein suprachoroidales CsA-Implantat entwickelt, mit dem hohe Konzentrationen im Glaskörper erreicht werden können. Dies soll insbesondere bei Appaloosas, die eine besondere Form der Uveitis aufweisen, wirkungsvoll sein. Ziel dieser Arbeit war es, die Besonderheiten der Uveitis bei Appaloosas, Knabstruppem und anderen Tigerschecken herauszufinden und damit herauszustellen, ob eine Vitrektomie oder ein CsA-Implantat zu deren Therapie sinnvoller ist.

Dazu wurden die Daten von 2263 Pferden mit Uveitis nach den Punkten Rasse, Farbe, Alter, Geschlecht, betroffene Augen, Leptospirenbefund, Verlaufsform der Uveitis, Augenuntersuchungsbefund und Sehfähigkeit ausgewertet. Bei der Auswertung der Rassen stellte sich, wie mehrfach in der Literatur beschrieben, heraus, dass Appaloosas häufiger an Uveitis erkranken als andere Rassen ($p=0,0079$). Sie haben ein 7,9-fach höheres Risiko an einer Uveitis zu erkranken als Warmblüter. Allgemein konnte eine Überrepräsentation der Tigerschecken unter den Uveitis-Patienten im Vergleich zu nicht an Uveitis erkrankten Pferden festgestellt werden ($p=0,0379$). Sowohl bei den Rassen Appaloosas und Knabstrupper, als auch beim Farbschlag der Tigerschecken konnten mehrere Besonderheiten der Uveitis herausgearbeitet werden. Diese Rassen bzw. dieser Farbschlag werden erst in einem überdurchschnittlichen Alter von 11,1 bis 12,2 Jahren zur Untersuchung vorgestellt ($p<0,001$), was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass sie signifikant häufiger ($p<0,0001$) an der schleichenden Verlaufsform der Uveitis, die ohne schmerzhafte Entzündungsschübe einhergeht und daher erst spät bemerkt wird, erkranken. Aufgrund des schleichenden Verlaufs können bei diesen Pferden in der Augenuntersuchung häufiger Befunde festgestellt werden, die auf eine chronische Erkrankung hinweisen, wie hintere Synechien, Linsen(sub)luxationen, diffuse Katarakte oder eine Phthisis/Atrophia bulbi. Auch der Anteil bereits ein- oder beidseitig erblindeter Pferde ist bei diesen Rassen bzw. diesem Farbschlag mit je

über 60% signifikant höher ($p < 0,0001$). Bei Pferden mit schleichender Uveitis können außerdem seltener Leptospiren im Auge als Ursache für die Uveitis gefunden werden ($p < 0,0001$). Insbesondere Appaloosas, Knabstrupper bzw. Tigerschecken leiden signifikant seltener an einer leptospirenbedingten Uveitis ($p < 0,0001$). Der Anteil negativer Befunde liegt bei diesen über 55%, im Gegensatz zu 16% bei den anderen Pferden. Eine weitere Besonderheit der Uveitis dieser Rassen bzw. dieser Farbe ist das gehäuft beidseitige Auftreten der Erkrankung ($p < 0,0001$).

Aufgrund der Tatsache, dass Leptospiren bei der Uveitis der Appaloosas, Knabstrupper bzw. Tigerschecken seltener eine Rolle spielen, ist die Vitrektomie zur Verhinderung weiterer Entzündungsschübe nicht geeignet. Ein suprachoroidales CsA-Implantat könnte allerdings bei Pferden mit schleichender Verlaufsform der Uveitis von Vorteil sein, um die chronische Entzündung zu kontrollieren, da aufgrund der fehlenden, äußeren Symptome eine konservative Therapie kaum erfolgreich durchführbar ist. Daher wäre eine Zulassung dieses Implantats dringend nötig, um eine optimale Versorgung der Pferde mit negativem Leptospirenbefund zu gewährleisten. Da Pferde mit schleichender Uveitis häufig erst vorgestellt werden, wenn irreversible Sehstörungen eingetreten sind, die auch durch ein CsA-Implantat nicht behoben werden können, wäre eine routinemäßige Augenuntersuchung der gefährdeten Rassen (Appaloosa, Knabstrupper) bzw. der Tigerschecken zu empfehlen.

7. Summary

Cyclosporine A (CsA) is a potent immunosuppressive drug which, beside its use in transplantation medicine, is also applied in the therapy of eye diseases. Its use in the therapy of diseases of the posterior eye structures, like uveitis, is limited due to serious side effects when applied systemically, and the very poor penetration of the cornea when used topically which leads to very low intraocular drug concentrations. A suprachoroideal CsA-implant which achieves high drug concentrations in the vitreous was developed to treat chronic uveitis in horses. This should be particularly effective in the Appaloosa horse which shows a special type of uveitis. It is the goal of this work to identify the characteristics of uveitis in Appaloosa horses, Knabstrappers and other horses of the leopard-type and to determine which form of therapy, either vitrectomy or CsA-implant, is more reasonable for uveitis treatment in these breeds and this coat color.

For this the data of 2263 horses with uveitis was analyzed for breed, coat color, age, gender, affected eyes, result of leptospira diagnostics, type of uveitis, result of the ophthalmic examination and vision. In the analysis of the breed, as described in the literature, Appaloosa horses were more often affected by uveitis than other breeds ($p=0.0079$). They have a 7.9 times higher risk for developing an uveitis than warmbloods. Overall, horses with the “leopard” coat color are over-represented among the uveitis patients in comparison to horses without uveitis ($p=0.0379$). Several characteristics of uveitis could be identified in the Appaloosa horse and Knabstrupper as well as in the horses with the “leopard” coat color. These breeds and this coat color are presented for ophthalmic examination in an above-average age of 11.1 to 12.2 years ($p<0.001$). This is attributed to the fact that they are more often ($p<0.0001$) affected by insidious uveitis, which is not accompanied by painful inflammatory episodes and therefore is recognized late. Because of the insidious disease the ophthalmic examination of these horses provided frequent diagnostic findings that pointed to a chronic disease like posterior synechia, lensluxation, diffus cataract or phthisis/atrophia bulbi. Also the percentage of already one or both sided blind horses is significantly higher (each over 60%) in these breeds and this coat color. In horses with insidious uveitis, leptospira as a cause of uveitis are found much more rarely ($p<0.0001$). Especially Appaloosa horses, Knabstrappers and leopards are suffering significantly less from leptospira-caused uveitis ($p<0.0001$). Over 55% test negative for leptospira versus 16% of other horses. Another characteristic of

uveitis in these breeds and this coat color is that more often both eyes are affected ($p < 0.0001$).

Because of the less frequent involvement of leptospira in uveitis in Appaloosa horses, Knabstrappers and leopards, vitrectomy is not suitable to stop further inflammatory episodes. A suprachoroideal CsA-implant could be an advantage for horses with insidious uveitis to control the chronic inflammation as a conservative therapy is hardly workable without external symptoms. Because of this, approval of this implant is necessary to provide an optimal treatment of horses with negative leptospira test results. Because horses with insidious uveitis are often presented when irreversible disturbances of vision, which cannot be removed by a CsA-implant, have already occurred, a routine eye examination of the endangered breeds (Appaloosa horses, Knabstrappers) and leopards is recommended.

8. Literaturverzeichnis

- Acheampong, A. A., Shackleton, M., Tang-Liu, D. D. S., Ding, S., Stern, M. E. und Decker, R. (1999). *Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs*. Current Eye Research, 18(2), S. 91-103.
- Aicher, L., Wahl, D., Arce, A., Grenet, O. und Steiner, S. (1998). *New insights into cyclosporine A nephrotoxicity by proteome analysis*. Electrophoresis, 19(11), S. 1998-2003.
- Alexander, C. S. und Keller, H. (1990). *Ätiologie und Vorkommen der periodischen Augenentzündung des Pferdes im Raum Berlin*. Tierärztliche Praxis, 18(6), S. 623-627.
- Alghadyan, A. A., Peyman, G. A., Khoobehi, B. und Liu, K. R. (1988a). *Liposome-bound cyclosporine: retinal toxicity after intravitreal injection*. International Ophthalmology, 12(2), S. 105-108.
- Alghadyan, A. A., Peyman, G. A., Khoobehi, B., Milner, S. und Liu, K. R. (1988b). *Liposome-bound cyclosporine: aqueous and vitreous level after subconjunctival injection*. International Ophthalmology, 12(2), S. 101-104.
- Alghadyan, A. A., Peyman, G. A., Khoobehi, B., Milner, S. und Liu, K. R. (1988c). *Liposome-bound cyclosporine: clearance after intravitreal injection*. International Ophthalmology, 12(2), S. 109-112.
- Angelos, J., Oppenheim, Y., Rebhun, W., Mohammed, H. und Antczak, D. F. (1988). *Evaluation of breed as a risk factor for sarcoid and uveitis in horses*. Animal Genetics, 19(4), S. 417-426.
- Anglade, E., Yatscoff, R., Foster, R. und Grau, U. (2007). *Next-generation calcineurin inhibitors for ophthalmic indications*. Expert Opinion on Investigational Drugs, 16(10), S. 1525-1540.
- Apel, A., Oh, C., Chiu, R., Saville, B., Cheng, Y. L. und Rootman, D. (1995). *A subconjunctival degradable implant for cyclosporine delivery in corneal transplant therapy*. Current Eye Research, 14(8), S. 659-667.

Barnett, K. C. (2004). *Equine Ophthalmology an atlas and text* (2. Aufl.). Edinburgh [u.a.]: Saunders.

Bartel, S. F. (2004). *Retrospektive kasuistische Analyse von 369 Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU)*. Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Basaran, E., Demirel, M., Sirmagul, B. und Yazan, Y. (2010). *Cyclosporine-A incorporated cationic solid lipid nanoparticles for ocular delivery*. Journal of Microencapsulation, 27(1), S. 37-47.

Belin, M. W., Bouchard, C. S. und Phillips, T. M. (1990). *Update on topical Cyclosporine-A - Background, Immunology, and Pharmacology*. Cornea, 9(3), S. 184-195.

Bellone, R. R., Brooks, S. A., Sandmeyer, L., Murphy, B. A., Forsyth, G., Archer, S., Bailey, E. und Grahn, B. (2008). *Differential gene expression of TPLPM1, the potential cause of congenital stationary night blindness and coat spotting patterns (LP) in the appaloosa horse (Equus caballus)*. Genetics, 179(4), S. 1861-1870.

Benezra, D., Cohen, E., Rakotomalala, M., Decourten, C., Harris, W., Chajek, T., Friedman, G. und Matamoros, N. (1988). *Treatment of endogenous uveitis with Cyclosporine-A*. Transplantation Proceedings, 20(3), S. 122-127.

Benezra, D. und Maftzir, G. (1990). *Ocular penetration of cyclosporin A: the rabbit eye*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 31(7), S. 1362-1366.

Bertelmann, E. und Pleyer, U. (2004). *Immunomodulatory therapy in ophthalmology - Is there a place for topical application?* Ophthalmologica, 218(6), S. 359-367.

Bigelbach, A. (1993). *Die lokale Behandlung kortikoidresistenter Fälle von Keratitis superficialis chronica (Überreiter) und plasmazellulärer Nickhautinfiltration mit Cyclosporin*. Kleintierpraxis, 38(5), S. 271-280.

Brandes, K., Wollanke, B., Niedermaier, G., Brem, S. und Gerhards, H. (2007). *Recurrent uveitis in horses: Vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospire*. Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine, 54(5), S. 270-275.

- Brem, S., Gerbards, H., Wollanke, B., Meyer, P. und Kopp, H. (1999). 35
Leptospirenisolationen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, 112(10-11), S. 390-393.
- Brooks, D. E. und Matthews, A. (2007). *Equine ophthalmology*. In K. N. Gelatt, Veterinary ophthalmology (4. Aufl., Vol. 2, S. 1165-1274). Ames, Iowa [u.a.]: Blackwell.
- Brooks, D. E., Millichamp, N. J., Peterson, M. G., Laratta, L. J., Morgan, R. V. und Dziezyc, J. (1990). *Nonulcerative keratouveitis in five horses*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 196(12), S. 1985-1991.
- Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung. (2011). Pferderassen, abgerufen am 10.06.13, von <http://tgrdeu.genres.de/hausundnutztiere/pferd>
- Burkhart, C. G. und Burkhart, C. N. (2005). *The mole theory: primary function of melanocytes and melanin may be antimicrobial defense and immunomodulation (not solar protection)*. International Journal of Dermatology, 44(4), S. 340-342.
- Calvo, P., Sanchez, A., Martinez, J., Lopez, M. I., Calonge, M., Pastor, J. C. und Alonso, M. J. (1996). *Polyester nanocapsules as new topical ocular delivery systems for cyclosporin A* Pharmaceutical Research, 13(2), S. 311-315.
- Caspi, R. R. (2010). *A look at autoimmunity and inflammation in the eye*. Journal of Clinical Investigation, 120(9), S. 3073-3083.
- Chastain, J. E. (2003). *General considerations in ocular drug delivery*. In A. K. Mitra, Ophthalmic drug delivery systems (2. Aufl., S. 59-107). New York [u.a.]: Dekker.
- Chipont, E., Espana, E., Sanchez, S., Romero, F. J., Navea, A. und Diaz, M. (1993). *Toxicity and pharmacokinetics of intravitreal cyclosporine*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 34(4), S. 1424-1424.
- Colitz, C. M. H. und McMullen, R. J. (2011). *Diseases and surgery of the lens*. In B. C. Gilger, Equine Ophthalmology (2. Aufl., S. 282-316). Maryland Heights, Mo. : Elsevier/Saunders
- Collins, B. K., Johnson, P. J., Moore, C. P., Collier, L. L. und Shaw, M. S. (1994). *Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in a horse*. Veterinary and Comparative Ophthalmology, 4(2), S. 61-65.

Cunha-Vaz, J. G. (1997). *The blood-ocular barriers: past, present, and future*. Documenta Ophthalmologica, 93(1-2), S. 149-157.

Cunningham, M. A., Austin, B. A., Li, Z. Q., Liu, B. Y., Yeh, S., Chan, C. C., Anglade, E., Velagaleti, P. und Nussenblatt, R. B. (2009). *LX211 (Voclosporin) suppresses experimental uveitis and inhibits human T cells*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 50(1), S. 249-255.

Czitrom, A. A. (1996). *The immune response: The afferent arm*. Clinical Orthopaedics and Related Research(326), S. 11-24.

Daull, P., Lallemand, F., Philips, B., Lambert, G., Buggage, R. und Garrigue, J.-S. (2013). *Distribution of cyclosporine a in ocular tissues after topical administration of cyclosporine a cationic emulsions to pigmented rabbits*. Cornea, 32(3), S. 345-354.

De Campos, A. M., Sanchez, A. und Alonso, M. J. (2001). *Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A*. International Journal of Pharmaceutics, 224(1-2), S. 159-168.

Deeg, C. A. (2008). *Ocular immunology in equine recurrent uveitis*. Veterinary Ophthalmology, 11, S. 61-65.

Deeg, C. A., Amann, B., Raith, A. J. und Kaspers, B. (2006a). *Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 47(2), S. 652-656.

Deeg, C. A., Ehrenhofer, M., Thureau, S. R., Reese, S., Wildner, G. und Kaspers, B. (2002a). *Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses*. Experimental Eye Research, 75(2), S. 127-133.

Deeg, C. A., Kaspers, B., Gerhards, H., Thureau, S. R., Wollanke, B. und Wildner, G. (2001). *Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 42(2), S. 393-398.

Deeg, C. A., Marti, E., Gaillard, C. und Kaspers, B. (2004). *Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class 1 haplotype ELA-A9*. Equine Veterinary Journal, 36(1), S. 73-75.

- Deeg, C. A., Pompetzki, D., Raith, A. J., Hauck, S. M., Amann, B., Suppmann, S., Goebel, T. W. F., Olazabal, U., Gerhards, H., Reese, S., Stangassinger, M., Kaspers, B. und Ueffing, M. (2006b). *Identification and functional validation of novel autoantigens in equine uveitis*. Molecular & Cellular Proteomics, 5(8), S. 1462-1470.
- Deeg, C. A., Thureau, S. R., Gerhards, H., Ehrenhofer, M., Wildner, G. und Kaspers, B. (2002b). *Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease*. European Journal of Immunology, 32(9), S. 2598-2606.
- Deuter, C., Kötter, I., Stübiger, N. und Zierhut, M. (2012). *Morbus Behcet*. In A. J. M. Joussen, Retinale Gefäßerkrankungen (S. 357-361). Berlin [u.a.]: Springer.
- Di Tommaso, C., Bourges, J. L., Valamanesh, F., Trubitsyn, G., Torriglia, A., Jeanny, J. C., Behar-Cohen, F., Gurny, R. und Moller, M. (2012). *Novel micelle carriers for cyclosporin A topical ocular delivery: In vivo cornea penetration, ocular distribution and efficacy studies*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 81(2), S. 257-264.
- Di Tommaso, C., Torriglia, A., Furrer, P., Behar-Cohen, F., Gurny, R. und Moller, M. (2011). *Ocular biocompatibility of novel Cyclosporin A formulations based on methoxy poly(ethylene glycol)-hexylsubstituted poly(lactide) micelle carriers*. International Journal of Pharmaceutics, 416(2), S. 515-524.
- Dong, X. G., Shi, W. Y., Yuan, G. Q., Xie, L. X., Wang, S. G. und Lin, P. (2006). *Intravitreal implantation of the biodegradable cyclosporin A drug delivery system for experimental chronic uveitis*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 244(4), S. 492-497.
- Donnenfeld, E. und Pflugfelder, S. C. (2009). *Topical Ophthalmic Cyclosporine: Pharmacology and Clinical Uses*. Survey of Ophthalmology, 54(3), S. 321-338.
- Douglas, L. C., Yi, N. Y., Davis, J. L., Salmon, J. H. und Gilger, B. C. (2008). *Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses*. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 31(6), S. 511-516.
- Dwyer, A. E. (1998). *Visual prognosis in horses with uveitis* American Society of Veterinary Ophthalmology Annual Meeting (S. 22-23). Boston.

- Dwyer, A. E., Crockett, R. S. und Kalsow, C. M. (1995). *Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993)*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 207(10), S. 1327-1331.
- Espana, E., Chipont, E., Sanchez, S., Romero, F. J., Navea, A. und Diaz, M. (1993). *Collagen shields enhanced penetration of topical cyclosporine*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 34(4), S. 1488-1488.
- Faber, N. A., Crawford, M., LeFebvre, R. B., Buyukmihci, N. C., Madigan, J. E. und Willits, N. H. (2000). *Detection of Leptospira spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis*. Journal of Clinical Microbiology, 38(7), S. 2731-2733.
- Faine, S. (1994). *Leptospira and leptospirosis*. Boca Raton u.a.: CRC Press.
- Fehervari, Z. und Sakaguchi, S. (2007). *Wie sich das Immunsystem selbst kontrolliert*. Spektrum der Wissenschaft(8), S. 54-61.
- Forth, W. (2005). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* (9. Aufl.). München [u.a.]: Elsevier Urban & Fischer.
- Foulks, G. N. (2006). *Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease*. International Ophthalmology Clinics, 46(4), S. 105-122.
- Frellstedt, L. (2009). *Equine recurrent uveitis: A clinical manifestation of leptospirosis*. Equine Veterinary Education, 21(10), S. 546-552.
- Frey, H.-H. (2010). *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin* (3. Aufl.). Stuttgart: Enke.
- Frühauf, B., Ohnesorge, B., Deegen, E. und Boeve, M. (1998). *Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy*. Veterinary Ophthalmology, 1(2-3), S. 137-151.
- Fujino, Y., Okumura, A., Nussenblatt, R. B., Gery, I. und Mochizuki, M. (1988). *Cyclosporine-induced specific unresponsiveness to retinal soluble-antigen in experimental autoimmune uveoretinitis*. Clinical Immunology and Immunopathology, 46(2), S. 234-248.

- Gao, J. P., Schwalb, T. A., Addeo, J. V., Ghosn, C. R. und Stern, M. E. (1998). *The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: The effect of topical cyclosporin A therapy*. Cornea, 17(6), S. 654-663.
- Gebhardt, B. M., Varnell, E. D. und Kaufman, H. E. (1995). *Cyclosporine in collagen particles - corneal penetration and suppression of allograft-rejection*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 11(4), S. 509-517.
- Gerhards, H. (2012). Persönliche Mitteilung.
- Gerhards, H. (2013). Persönliche Mitteilung.
- Gerhards, H. und Wollanke, B. (2001). *Uveitis bei Pferden - Diagnose und Therapie*. Pferdeheilkunde, 17(4), S. 319-329.
- Gerhards, H., Wollanke, B. und Brem, S. (1999). *Vitreotomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU)*. Annual AAEP Convention, Albuquerque.
- Gesell, S. (2004). *Gibt es eine asymptomatische intraokulare Leptospireninfektion beim Pferd?* , Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 56a (12.12.2005).
- Gilger, B. C. (2010). *Equine recurrent uveitis: the viewpoint from the USA*. Equine veterinary journal. Supplement, 42 Suppl 37, S. 57-61.
- Gilger, B. C. und Allen, J. B. (1998). *Cyclosporine A in veterinary ophthalmology*. Veterinary Ophthalmology, 1(4), S. 181-187.
- Gilger, B. C. und Deeg, C. A. (2011). *Equine recurrent uveitis*. In B. C. Gilger, Equine ophthalmology (2. Aufl., S. 317-349). Maryland Heights, Mo.: Elsevier/Saunders.
- Gilger, B. C., Malok, E., Cutter, K. V., Stewart, T., Horohov, D. W. und Allen, J. B. (1999). *Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis*. Veterinary Immunology and Immunopathology, 71(1), S. 17-28.

- Gilger, B. C., Malok, E., Stewart, T., Ashton, P., Smith, T., Jaffe, G. J. und Allen, J. B. (2000a). *Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A*. Veterinary Ophthalmology, 3(2-3), S. 105-110.
- Gilger, B. C., Malok, E., Stewart, T., Horohov, D., Ashton, P., Smith, T., Jaffe, G. J. und Allen, J. B. (2000b). *Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses*. Veterinary Immunology and Immunopathology, 76(3-4), S. 239-255.
- Gilger, B. C., Michau, T. M. und Salmon, J. H. (2005). *Immune-mediated keratitis in horses: 19 cases (1998-2004)*. Veterinary Ophthalmology, 8(4), S. 233-239.
- Gilger, B. C., Salmon, J. H., Wilkie, D. A., Cruysberg, L. P. J., Kim, J., Hayat, M., Kim, H., Kim, S., Yuan, P., Lee, S. S., Harrington, S. M., Murray, P. R., Edelhauser, H. F., Csaky, K. G. und Robinson, M. R. (2006). *A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 47(6), S. 2596-2605.
- Gilger, B. C., Salmon, J. H., Yi, N. Y., Barden, C. A., Chandler, H. L., Wendt, J. A. und Colitz, C. M. H. (2008). *Role of bacteria in the pathogenesis of recurrent uveitis in horses from the southeastern United States*. American Journal of Veterinary Research, 69(10), S. 1329-1335.
- Gilger, B. C. und Spiess, B. M. (2006). *Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis*. In J. A. Auer, Equine surgery (3. Aufl., S. 749-755). Philadelphia: Saunders.
- Gilger, B. C., Wilkie, D. A., Clode, A. B., McMullen, R. J., Utter, M. E., Komaromy, A. M., Brooks, D. E. und Salmon, J. H. (2010). *Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis*. Veterinary Ophthalmology, 13(5), S. 294-300.
- Gilger, B. C., Wilkie, D. A., Davidson, M. G. und Allen, J. B. (2001). *Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis*. American Journal of Veterinary Research, 62(12), S. 1892-1896.
- Göbel, T. und Kaspers, B. (2005). *Immunabwehr und Blutgruppen*. In W. von Engelhardt und G. Breves, Physiologie der Haustiere (2. Aufl., S. 213-229). Stuttgart Enke.

- Gokce, E. H., Sandri, G., Egrilmez, S., Bonferoni, M. C., Guneri, T. und Caramella, C. (2009). *Cyclosporine A-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Ocular Tolerance and In Vivo Drug Release in Rabbit Eyes*. Current Eye Research, 34(11), S. 996-1003.
- Gratzek, A. T., Kaswan, R. L., Martin, C. L., Champagne, E. S. und White, S. L. (1995). *Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis - 11 cases*. Equine Veterinary Journal, 27(5), S. 327-333.
- Guembel, H. O. C., Krieglsteiner, S., Rosenkranz, C., Hattenbach, L. O., Koch, F. H. J. und Ohrloff, C. (1999). *Complications after implantation of intraocular devices in patients with cytomegalovirus retinitis*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 237(10), S. 824-829.
- Gunda, S., Hariharan, S., Mandava, N. und Mitra, A. K. (2008). *Barriers in ocular drug delivery*. In J. Tombran-Tink und C. J. Barnstable, Ocular Transporters in Ophthalmic Diseases and Drug Delivery (S. 399-413). Totowa, NJ, USA: Humana Press.
- Harper, C. A., Khoobehi, B., Peyman, G. A., Gebhardt, B. M. und Dunlap, W. A. (1993). *Bioavailability of microsphere-entrapped cyclosporine-A in the cornea and aqueous of rabbits*. International Ophthalmology, 17(6), S. 337-340.
- He, Y., Liu, Y. L., Liu, Y., Wang, J. C., Zhang, X., Lu, W. L., Ma, Z. Z., Zhu, X. A. und Zhang, Q. (2006a). *Cyclosporine-loaded microspheres for treatment of uveitis: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetic study*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 47(9), S. 3983-3988.
- He, Y., Wang, J. C., Liu, Y. L., Ma, Z. Z., Zhu, X. A. und Zhang, Q. (2006b). *Therapeutic and toxicological evaluations of cyclosporine a microspheres as a treatment vehicle for uveitis in rabbits*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 22(2), S. 121-131.
- Hendrix, D. V. H. (2007). *Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane*. In K. N. Gelatt, Veterinary Ophthalmology (4 Aufl., Vol. 2, S. 662-689). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Herdegen, T. (2008). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

- Hesselink, D. A., Baarsma, G. S., Kuijpers, R. und van Hagen, P. M. (2004). *Experience with cyclosporine in endogenous uveitis posterior*. Transplantation Proceedings, 36(2), S. 372S-377S.
- Higaki, S., Myles, M. E., Loutsch, J. M. und Hill, J. M. (2003). *Corneal collagen shields for ocular drug delivery*. In A. K. Mitra, Ophthalmic drug delivery systems (2. Aufl., S. 309-334). New York [u.a.]: Dekker.
- Hingorani, M., Moodaley, L., Calder, V. L., Buckley, R. J. und Lightman, S. (1998). *A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis*. Ophthalmology, 105(9), S. 1715-1720.
- Holekamp, N. M., Thomas, M. A. und Pearson, A. (2005). *The safety profile of long-term, high-dose intraocular corticosteroid delivery*. American Journal of Ophthalmology, 139(3), S. 421-428.
- Intervet Deutschland GmbH (2009). *Packungsbeilage Optimmune*
- Jaffe, G. J., Yang, C. S., Wang, X. C., Cousins, S. W., Gallemore, R. P. und Ashton, P. (1998). *Intravitreal sustained-release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis*. Ophthalmology, 105(1), S. 46-56.
- Kacmaz, R. O., Kempen, J. H., Newcomb, C., Daniel, E., Gangaputra, S., Nussenblatt, R. B., Rosenbaum, J. T., Suhler, E. B., Thorne, J. E., Jabs, D. A., Levy-Clarke, G. A. und Foster, C. S. (2010). *Cyclosporine for ocular inflammatory diseases*. Ophthalmology, 117(3), S. 576-584.
- Kaese, H. J., Flickinger, G., Valberg, S. J., Mickelson, J. R., Binns, M. M. und Rutherford, M. S. (2005). *ELA microsatellite association with uveitis in the Appaloosa horse*, 36th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Nashville, TN, USA.
- Kalsow, C. M. und Dwyer, A. E. (1998). *Retinal immunopathology in horses with uveitis*. Ocular Immunology and Inflammation, 6(4), S. 239-251.
- Kanai, A., Alba, R. M., Takano, T., Kobayashi, C., Nakajima, A., Kurihara, K., Yokoyama, T. und Fukami, M. (1989). *The effect on the cornea of alpha cyclodextrin vehicle for cyclosporine eye drops*. Transplantation Proceedings, 21(1), S. 3150-3152.

- Kaswan, R. L. (1988). *Intraocular penetration of topically applied cyclosporine*. Transplantation Proceedings, 20(2 Suppl. 2), S. 650-655.
- Kaswan, R. L. und Kaplan, H. J. (1988). *Comparison of the efficacy of unilateral, bilateral and oral cyclosporine in experimental immunogenic uveitis in rabbits*. Transplantation Proceedings, 20(3 Suppl. 4), S. 149-157.
- Kaswan, R. L., Kaplan, H. J. und Martin, C. L. (1988). *Topically applied cyclosporin for modulation of induced immunogenic uveitis in rabbits*. American Journal of Veterinary Research, 49(10), S. 1757-1759.
- Kaswan, R. L., Martin, C. L. und Dawe, D. L. (1985). *Keratoconjunctivitis sicca - Immunological evaluation of 62 canine cases*. American Journal of Veterinary Research, 46(2), S. 376-383.
- Kaswan, R. L. und Salisbury, M. A. (1990). *A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca - Treatment with ophthalmic cyclosporine*. Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice, 20(3), S. 583-613.
- Kim, H., Csaky, K. G., Gilger, B. C., Dunn, J. P., Lee, S. S., Tremblay, M., de Monasterio, F., Tansey, G., Yuan, P., Bungay, P. M., Lutz, R. J. und Robinson, M. R. (2005). *Preclinical evaluation of a novel episcleral cyclosporine implant for ocular graft-versus-host disease*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 46(2), S. 655-662.
- Kirsch, K., Wedel, K. und Mangels, C. (2013). *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Cyclosporin A*. Deutsches Tierärzteblatt, 61(3), S. 336-340.
- Kothuri, M. K., Pinnamaneni, S., Das, N. G. und Das, S. K. (2003). *Microparticles and nanoparticles in ocular drug delivery*. In A. K. Mitra, Ophthalmic drug delivery systems (2. Aufl., S. 437-466). New York [u.a.]: Dekker.
- Kovalik, M., Thoday, K. L. und van den Broek, A. H. M. (2012). *The use of ciclosporin A in veterinary dermatology*. Veterinary Journal, 193(2), S. 317-325.
- Kulkarni, P. (2001). *Review: Uveitis and Immunosuppressive Drugs*. Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics, 17(2), S. 181-187.
- Kuno, N. und Fujii, S. (2011). *Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems*. Polymers, 3(1), S. 193-221.

- Lallemand, F., Daull, P., Benita, S., Buggage, R. und Garrigue, J. (2012). *Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb*. Journal of drug delivery, 2012, S. 604204.
- Lallemand, F., Felt-Baeyens, O., Besseghir, K., Behar-Cohen, F. und Gurny, R. (2003). *Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 56(3), S. 307-318.
- Lallemand, F., Furrer, P., Felt-Baeyens, O., Gex-Fabry, M., Dumont, J. M., Besseghir, K. und Gurny, R. (2005). *A novel water-soluble cyclosporine A prodrug: Ocular tolerance and in vivo kinetics*. International Journal of Pharmaceutics, 295(1-2), S. 7-14.
- Lee, S. S., Kim, H., Wang, N. S., Bungay, P. M., Gilger, B. C., Yuan, P., Kim, J., Csaky, K. G. und Robinson, M. R. (2007). *A pharmacokinetic and safety evaluation of an episcleral cyclosporine implant for potential use in high-risk keratoplasty rejection*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 48(5), S. 2023-2029.
- Lee, T. W. und Robinson, J. R. (2003). *Ocular penetration enhancers*. In A. K. Mitra, Ophthalmic drug delivery systems (2. Aufl., S. 281-308). New York [u.a.]: Dekker.
- Linek, M., Linek, J., Kaps, S. und Mecklenburg, L. (2007). *Cyclosporin A: Ein Überblick über Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit bei Hunden*. Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere, 35(5), S. 333-343.
- Löscher, W. (2010). *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* (8. Aufl.). Stuttgart: Enke.
- Lucchesi, P. M. A. und Parma, A. E. (1999). *A DNA fragment of Leptospira interrogans encodes a protein which shares epitopes with equine cornea*. Veterinary Immunology and Immunopathology, 71(3-4), S. 173-179.
- Lucchesi, P. M. A., Parma, A. E. und Arroyo, G. H. (2002). *Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between Leptospira and equine cornea*. BMC Microbiology, 2(3), S. 1-5.
- Macha, S. und Mitra, A. K. (2003). *Posterior segment microdialysis*. In A. K. Mitra, Ophthalmic drug delivery systems (2. Aufl., S. 251-280). New York [u.a.]: Dekker.

-
- Maggs, D. J., Miller, P. E. und Ofri, R. (2008). *Slatter's Fundamentals of veterinary ophthalmology* (4. Aufl.). St. Louis: Saunders.
- Mair, T. S. und Crispin, S. M. (1989). *Immunological mechanisms in uveitis*. Equine Veterinary Journal, 21(6), S. 391-393.
- Matthews, A. (2000). *Nonulcerative keratopathies in the horse*. Equine Veterinary Education, 12(5), S. 271-278.
- Matthews, A. (2011). *Immune-mediated Keratitis*. In B. C. Gilger, Equine Ophthalmology (2. Aufl., S. 215-219). Maryland Heights, Mo.: Elsevier/Saunders
- Matthews, A. und Gilger, B. C. (2009). *Equine immune-mediated keratopathies*. Veterinary Ophthalmology, 12, S. 10-16.
- McLaughlin, S. A., Whitley, R. D. und Gilger, B. C. (1992). *Diagnosis and treatment of lens diseases*. Veterinary Clinics of North America-Equine Practice, 8(3), S. 575-585.
- McLellan, G. (2005). *Equine Uveitis – What's New?*, British Association of Veterinary Ophthalmologists - Winter Meeting, Birmingham.
- Milani, J. K., Pleyer, U., Dukes, A., Chou, H. J., Lutz, S., Ruckert, D., Schmidt, K. H. und Mondino, B. J. (1993). *Prolongation of corneal allograft survival with liposome-encapsulated cyclosporine in the rat eye*. Ophthalmology, 100(6), S. 890-896.
- Mochizuki, M., Nussenblatt, R. B., Kuwabara, T. und Gery, I. (1985). *Effects of cyclosporine and other immunosuppressive drugs on experimental autoimmune uveoretinitis in rats*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 26(2), S. 226-232.
- Mora, P., Ceglarek, U., Manzotti, F., Zavota, L., Carta, A., Aldigeri, R. und Orsoni, J. G. (2008). *Cyclosporin A in the ocular fluids of uveitis patients following long-term systemic administration*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 246(7), S. 1047-1052.
- Morgan, R. V. und Abrams, K. L. (1991). *Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 199(8), S. 1043-1046.

- Mosteller, M. W., Gebhardt, B. M., Hamilton, A. M. und Kaufman, H. E. (1985). *Penetration of topical cyclosporine into the rabbit cornea, aqueous humor, and serum*. Archives of Ophthalmology, 103(1), S. 101-102.
- Murphy, C. C., Greiner, K., Plskova, J., Duncan, L., Frost, N. A., Forrester, J. V. und Dick, A. D. (2005). *Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis*. Archives of Ophthalmology, 123(5), S. 634-641.
- Mutschler, E. (2008). *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie* (9. Aufl.). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Nussenblatt, R. B. (1991). *Experimental autoimmune uveitis - Mechanisms of disease and clinical therapeutic indications*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 32(13), S. 3131-3141.
- Nussenblatt, R. B., Dinning, W. J., Fujikawa, L. S., Chan, C. C. und Palestine, A. G. (1985). *Local cyclosporine therapy for experimental autoimmune uveitis in rats*. Archives of Ophthalmology, 103(10), S. 1559-1562.
- Nussenblatt, R. B. und Palestine, A. G. (1986). *Cyclosporine: Immunology Pharmacology and Therapeutic uses*. Survey of Ophthalmology, 31(3), S. 159-169.
- Nussenblatt, R. B., Rodgrigues, M. M., Salinas-Carmona, M. C., Gery, I., Cevario, S. und Wacker, W. (1982). *Modulation of experimental autoimmune uveitis with cyclosporin A*. Archives of Ophthalmology, 100(7), S. 1146-1149.
- Olivero, D. K., Davidson, M. G., English, R. V., Nasisse, M. P., Jamieson, V. E. und Gerig, T. M. (1991). *Clinical evaluation of 1-percent cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 199(8), S. 1039-1042.
- Ouisuwan, S. und Buranakarl, C. (2005). *Effects of cyclosporin A on blood pressure, baroreceptor reflex and renal function in dogs*. Veterinary Research Communications, 29(3), S. 201-213.
- Palestine, A. G., Nussenblatt, R. B., Bergamini, M. V. W., Bolcsak, L. E. und Robinson, W. T. (1986). *Topical and intravitreal cyclosporine in experimental*

autoimmune uveitis. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 27(3 Suppl), S. 112.

Pappachan, J. M., Mathew, S., Thomas, B., Renjini, K., Scaria, C. K. und Shukla, J. (2007). *The incidence and clinical characteristics of the immune phase eye disease in treated cases of human leptospirosis*. Indian journal of medical sciences, 61(8), S. 441-447.

Parma, A. E., Cerone, S. I., Sansinanea, S. A. und Ghezzi, M. (1992). *C3 fixed in vivo to cornea from horses inoculated with Leptospira interrogans*. Veterinary Immunology and Immunopathology, 34(1-2), S. 181-187.

Parma, A. E., Sanz, M. E., Lucchesi, P. M., Mazzone, J. und Petrucci, M. A. (1997). *Detection of an antigenic protein of Leptospira interrogans which shares epitopes with the equine cornea and lens*. Veterinary Journal, 153(1), S. 75-79.

Pearson, P. A., Jaffe, G. J., Martin, D. F., Cordahi, G. J., Grossniklaus, H., Schmeisser, E. T. und Ashton, P. (1996). *Evaluation of a delivery system providing long-term release of cyclosporine*. Archives of Ophthalmology, 114(3), S. 311-317.

Pleyer, U., Elkins, B., Ruckert, D., Lutz, S., Grammer, J., Chou, J., Schmidt, K. H. und Mondino, B. J. (1994). *Ocular absorption of cyclosporine A from liposomes incorporated into collagen shields*. Current Eye Research, 13(3), S. 177-181.

Pschyrembel, W. (2002). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (259. Aufl.). Berlin ; New York: de Gruyter.

Raghava, S., Goel, G. und Kompella, U. B. (2008). *Ophthalmic applications of nanotechnology*. In J. Tombran-Tink und C. J. Barnstable, Ocular Transporters in Ophthalmic Diseases and Drug Delivery (S. 415-435). Totowa, NJ, USA.

Ranta, V. P., Mannermaa, E., Lumme, P., Subrizi, A., Laukkanen, A., Antopol'sky, M., Murtomäki, L., Hornof, M. und Urtti, A. (2010). *Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment*. Journal of Controlled Release, 148(1), S. 42-48.

Read, R. A. (1995). *Treatment of canine nictitans plasmacytic conjunctivitis with 0,2 percent cyclosporine ointment*. Journal of Small Animal Practice, 36(2), S. 50-56.

- Read, R. A., Barnett, K. C. und Sansom, J. (1995). *Cyclosporin-responsive keratoconjunctivitis in the cat and horse*. Veterinary Record, 137(7), S. 170-171.
- Reilly, L. und Beech, J. (1994). *Bilateral keratoconjunctivitis sicca in a horse*. Equine Veterinary Journal, 26(2), S. 171-172.
- Roberge, K., Papich, M., Krysburg, L., Edelhauser, H. F., Robinson, M. und Gilger, B. C. (2001). *In vitro studies of trans-scleral delivery of cyclosporine to the equine eye: ocular parameters, drug diffusion, and analysis of a new delivery device*, 32nd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Sarasota FL, USA.
- Rodriguez-Aller, M., Kaufmann, B., Guillarme, D., Stella, C., Furrer, P., Rudaz, S., El Zaoui, I., Valamanesh, F., Di Tommaso, C., Behar-Cohen, F., Veuthey, J. L. und Gurny, R. (2012). *In vivo characterisation of a novel water-soluble Cyclosporine A prodrug for the treatment of dry eye disease*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 80(3), S. 544-552.
- Roesel, M., Tappeiner, C., Heiligenhaus, A. und Heinz, C. (2011). *Oral voclosporin: novel calcineurin inhibitor for treatment of noninfectious uveitis*. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), 5, S. 1309-1313.
- Romeike, A., Brugmann, M. und Drommer, W. (1998). *Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU)*. Veterinary Pathology, 35(6), S. 515-526.
- Rutherford, M. S., Kaese, H., Hendrickson, J. A., Wagner, M. L., Mccue, M. E., Binns, M. M., Mickelson, J. R. und Valberg, S. J. (2008). *Equine Recurrent Uveitis Association With The Major Histocompatibility Complex*, Plant & Animal Genomes XVI Conference, San Diego, CA.
- Sakurai, E., Nozaki, M., Okabe, K., Kunou, N., Kimura, H. und Ogura, Y. (2003). *Scleral plug of biodegradable polymers containing tacrolimus (FK506) for experimental uveitis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 44(11), S. 4845-4852.
- Salisbury, M. A., Kaswan, R. L., Ward, D. A., Martin, C. L., Ramsey, J. M. und Fischer, C. A. (1990). *Topical application of cyclosporine in the management of*

- keratoconjunctivitis sicca in dogs*. Journal of the American Animal Hospital Association, 26(3), S. 269-274.
- Sasamoto, Y., Hirose, S., Ohno, S., Onoe, K. und Matsuda, H. (1991). *Topical application of ciclosporin ophthalmic solution containing alpha cyclodextrin in experimental uveitis*. Ophthalmologica, 203(3), S. 118-125.
- Schmidt, H. (2007). *Pharmakologie und Toxikologie für Studium und Praxis* (6. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Sharma, R., Fu, S. M. und Ju, S. T. (2011). *IL-2: A two-faced master regulator of autoimmunity*. Journal of Autoimmunity, 36(2), S. 91-97.
- Silva, M. V. D., Rodriguez-Ares, M. T., Sanchez-Salorio, M., Diaz, M. J. L., Alvarez, J. C., Jato, J. L. V. und Tome, C. C. (1999). *Efficacy of subconjunctival cyclosporin-containing microspheres on keratoplasty rejection in the rabbit*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 237(10), S. 840-847.
- Spiess, A. K., Sapienza, J. S. und Mayordomo, A. (2009). *Treatment of proliferative feline eosinophilic keratitis with topical 1.5% cyclosporine: 35 cases*. Veterinary Ophthalmology, 12(2), S. 132-137.
- Spiess, B. M. (2008). *Indikationen zur Vitrektomie und Cyclosporinimplantaten*. Der praktische Tierarzt, 89(7), S. 564-566.
- Spiess, B. M. (2010). *Equine recurrent uveitis: the european viewpoint*. Equine veterinary journal, 42 Suppl 37, S. 50-56.
- Sponenberg, D. P., Carr, G., Simak, E. und Schwink, K. (1990). *The inheritance of the leopard complex of spotting patterns in horses*. Journal of Heredity, 81(4), S. 323-331.
- Srivastava, S. K., Martin, D. F., Mellow, S. D., Parks, D. J., Dastgheib, K. und Chan, C. C. (2005). *Pathological findings in eyes with the ganciclovir implant*. Ophthalmology, 112(5), S. 780-786.
- Stähelin, H. F. (1996). *The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited: another point of view*. Experientia, 52(1), S. 5-13.

- Stiles, J. und Townsend, W. M. (2007). *Feline Ophthalmology*. In K. N. Gelatt, Veterinary Ophthalmology (4 Aufl., Vol. 2, S. 1095-1164). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Szemes, P. A. und Gerhards, H. (2000). *Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn*. Der Praktische Tierarzt, 81(5), S. 408-420.
- Tabbara, K. F., Gee, S. S. und Alvarez, H. (1988). *Ocular bioavailability of cyclosporine after oral administration*. Transplantation Proceedings, 20(2), S. 656-659.
- Terry, R. B., Archer, S., Brooks, S., Bernoco, D. und Bailey, E. (2004). *Assignment of the appaloosa coat colour gene (LP) to equine chromosome 1*. Animal Genetics, 35(2), S. 134-137.
- Theng, J. T. S., Ei, T. S., Zhou, L., Lam, K. W., Chee, S. P. und Tan, D. (2003). *Pharmacokinetic and toxicity study of an intraocular cyclosporine DDS in the anterior segment of rabbit eyes*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 44(11), S. 4895-4899.
- Tömördy, E. (2009). *Verlaufsstudie nach Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis*. Tiermedizinische Dissertation, Universität Zürich.
- Tömördy, E., Hassig, M. und Spiess, B. M. (2010). *The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of Leptospira interrogans*. Pferdeheilkunde, 26(2), S. 251-254.
- Towler, H. M. A., Lightman, S. L. und Forrester, J. V. (1992). *Low-dose cyclosporin therapy of ocular inflammation: Preliminary report of a long-term follow-up study*. Journal of Autoimmunity, 5, Suppl. A(0), S. 259-264.
- U.S. Food and Drug Administration. (2013). Designations List, abgerufen am 25.01.2013, von <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/MinorUseMinorSpecies/ucm125445.htm>

- Uttine, C. A., Stern, M. und Akpek, E. K. (2010). *Clinical review: Topical ophthalmic use of cyclosporin A*. Ocular Immunology & Inflammation, 18(5), S. 352-361.
- van der Bijl, P., van Eyk, A. D. und Meyer, D. (2001). *Effects of three penetration enhancers on transcorneal permeation of cyclosporine*. Cornea, 20(5), S. 505-508.
- Verma, A., Artiushin, S., Matsunaga, J., Haake, D. A. und Timoney, J. F. (2005). *LruA and LruB, novel lipoproteins of pathogenic Leptospira interrogans associated with equine recurrent uveitis*. Infection and Immunity, 73(11), S. 7259-7266.
- Verma, A., Kumar, P., Babb, K., Timoney, J. F. und Stevenson, B. (2010). *Cross-reactivity of antibodies against leptospiral recurrent uveitis-associated proteins A and B (LruA and LruB) with eye proteins*. Plos Neglected Tropical Diseases, 4(8).
- Verma, A., Rathinam, S. R., Priya, C. G., Muthukkaruppan, V. R., Stevenson, B. und Timoney, J. F. (2008). *LruA and LruB antibodies in sera of humans with leptospiral uveitis*. Clinical and Vaccine Immunology, 15(6), S. 1019-1023.
- Viviano, K. R. und Webb, J. L. (2011). *Clinical use of cyclosporine as an adjunctive therapy in the management of feline idiopathic pure red cell aplasia*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 13(12), S. 885-895.
- von Borstel, M., von Oppen, T., Glitz, F., Fruhauf, B., Deegen, E., Boeve, M. H. und Ohnesorge, B. (2005). *Langzeitergebnisse der Pars plana Vitrektomie (double-port) bei Equiner Rezidivierender Uveitis*. Pferdeheilkunde, 21(1), S. 13-18.
- Wada, S., Yoshinari, M., Katayama, Y., Anzai, T., Wada, R. und Alcuzawa, M. (2003). *Nonulcerative keratouveitis as a manifestation of Leptospiral infection in a horse*. Veterinary Ophthalmology, 6(3), S. 191-195.
- Weiner, A. L. und Gilger, B. C. (2010). *Advancements in ocular drug delivery*. Veterinary Ophthalmology, 13(6), S. 395-406.
- Werry, H. und Gerhards, H. (1992). *Zur operativen Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU)*. Tierärztliche Praxis, 20(2), S. 178-186.
- Wiederholt, M., Koessendrup, D., Schulz, W. und Hoffmann, F. (1986). *Pharmacokinetics of topical cyclosporin A in the rabbit eye*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 27(4), S. 519-524.

Wiehen, L. E. (2012). *Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis – unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion – an der LMU München von 01/2005 bis 06/2010*. Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Wilkie, D. A., Gemensky, A. J., Norris, K. N., Davidson, M. G. und Gilger, B. C. (2001). *Intravitreal cyclosporin A (CsA) implantation for equine recurrent uveitis (ERU)*, 32nd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Sarasota FL, USA.

Williams, D. L., Hoey, A. J. und Smitherman, P. (1995). *Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs*. Veterinary Record, 137(25), S. 635-639.

Winterberg, A. und Gerhards, H. (1997). *Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis*. Pferdeheilkunde, 13(4), S. 377-383.

Wollanke, B., Gerhards, H., Brem, S., Kopp, H. und Meyer, P. (1998). *Intraokulare und Serumantikörpertiter gegen Leptospiren bei 150 wegen equiner rezidivierender Uveitis (ERU) vitrektomierten Pferden*. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, 111(4), S. 134-139.

Wollanke, B., Gerhards, H., Brem, S., Meyer, P. und Kopp, H. (2004). *Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion?* Pferdeheilkunde, 20(4), S. 327-340.

Wollanke, B., Rohrbach, B. W. und Gerhards, H. (2001). *Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of Leptospira interrogans from horses with recurrent uveitis*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 219(6), S. 795-800.

Wucherpfennig, K. W. (2001). *Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents*. Journal of Clinical Investigation, 108(8), S. 1097-1104.

Yenice, I., Mocan, M. C., Palaska, E., Bochot, A., Bilensoy, E., Vural, I., Irkec, M. und Hincal, A. A. (2008). *Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea*. Experimental Eye Research, 87(3), S. 162-167.

Zachariae, H., Hansen, H. E., Kragballe, K. und Olsen, S. (1992). *Morphological renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis - Studies on pretreatment and posttreatment kidney biopsy specimens*. Journal of the American Academy of Dermatology, 26(3), S. 415-419.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Cyclosporin A (CsA). Aus: Linek et al., 2007, mit freundlicher Genehmigung des Schattauer Verlags.	4
Abb. 2 Matrix-Reservoir CsA-Implantat für die suprachoroidale Implantation. Aus: Gilger et al., 2006, mit freundlicher Genehmigung von ARVO Journals	39
Abb. 3 Implantationsstelle des intravitrealen CsA-Implantats. Aus Gilger et al., 2001, mit freundlicher Genehmigung der American Veterinary Medical Association.....	40
Abb. 4 Lage des suprachoroidalen CsA-Implantats. Der Wirkstoff breitet sich in Pfeilrichtung aus. Aus: Gilger und Deeg, 2011, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.....	42
Abb. 5 Implantationsstelle des CsA-Implantats direkt auf der schwarzen Uvea. Aus: Gilger et al., 2006, mit freundlicher Genehmigung von ARVO Journals	43
Abb. 6 Unter den Skleralappen eingelegtes CsA-Implantat (Pfeil). Aus: Gilger und Deeg, 2011 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.....	43
Abb. 7 Vergleich der Häufigkeit der Uveitis und anderer Erkrankungen je Rasse	54
Abb. 8 Vergleich der Häufigkeit der Uveitis und anderer Erkrankungen je Farbschlag	56
Abb. 9 Durchschnittsalter der Uveitispatienten je Rasse	57
Abb. 10 Durchschnittsalter der Uveitispatienten je Farbschlag.....	58
Abb. 11 Durchschnittsalter der an Uveitis erkrankten Tigerschecken.....	59
Abb. 12 Geschlechterverteilung der Pferde mit und ohne Uveitis.....	60
Abb. 13 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen der Uveitispatienten	60
Abb. 14 Relative Häufigkeit der erkrankten Augen je Rasse	61
Abb. 15 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen je Farbschlag	62
Abb. 16 Relative und absolute Häufigkeit der erkrankten Augen bei Tigerschecken	63
Abb. 17 Relative Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei den verschiedenen Rassen	64
Abb. 18 Relative und absolute Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei den verschiedenen Farbschlägen.....	65
Abb. 19 Relative und absolute Häufigkeit der Verlaufsformen der Uveitis bei Tigerschecken	66
Abb. 20 Relative und absolute Häufigkeit des Leptospirenbefunds.....	67

Abb. 21 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde je Rasse	68
Abb. 22 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde je Farbschlag....	69
Abb. 23 Relative und absolute Häufigkeit der Leptospirenbefunde bei den Tigerschecken	70
Abb. 24 Relative und absolute Häufigkeit des Leptospirenbefundes bei klassischem und schleichendem Uveitisverlauf	71
Abb. 25 Relative Häufigkeit der Untersuchungsbefunde bei den verschiedenen Rassen	73
Abb. 26 Relative Häufigkeit einer fokalen Katarakt bei den verschiedenen Rassen.	75
Abb. 27 Relative Häufigkeit einer diffusen Katarakt bei den verschiedenen Rassen	76
Abb. 28 Relative Häufigkeit der Untersuchungsbefunde bei den zusammengefassten Rassegruppen	77
Abb. 29 Absolute Häufigkeit der Tigerschecken je Farbgruppe und Erkrankung.....	79
Abb. 30 Absolute und relative Häufigkeit der sehenden, einseitig und beidseitig erblindeten Pferde je Rasse	80
Abb. 31 Relative und absolute Häufigkeit erblindeter Pferde in Abhängigkeit vom Leptospirenbefund.....	81
Abb. 32 Absolute und relative Häufigkeit erblindeter Pferde in Abhängigkeit von der Verlaufsform der Uveitis	82

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Uveitispatienten an der LMU München pro Jahrgang	51
Tabelle 2 Anzahl der Uveitispatienten je Rasse	52
Tabelle 3 Rassezugehörigkeit der Tigerschecken	53
Tabelle 4 Relatives Risiko einer Rasse an Uveitis zu erkranken im Vergleich zum deutschen Warmblut.....	55
Tabelle 5 Absolute Häufigkeit der Augenuntersuchungsbefunde je Rasse	72
Tabelle 6 Ergebnisse des χ^2 -Tests bei der Linsen(sub)luxation	74
Tabelle 7 Ergebnisse des χ^2 -Tests bei der Phthisis bulbi/Bulbusatrophie	77
Tabelle 8 Signifikante Unterschiede bei den Untersuchungsbefunden zwischen den Tigerschecken und den Warmblütern + Paint Horses	78
Tabelle 9 Anzahl der Pferde je Rasse und Erkrankungsgruppe	78

10. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Gerhards für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die stets gewährte Betreuung und Unterstützung bei anstehenden Fragen und Problemen. Insbesondere für die schnelle Durchsicht und für die kritischen Korrekturen und Verbesserungsvorschläge und wertvollen Ratschläge kurz vor Abgabe der Arbeit möchte ich mich herzlichst bedanken.

Ich danke allen, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Sven Reese für die statistische Beratung und Unterstützung bei der Datenauswertung.

Außerdem danke ich meinem Vater André Baumgart für die mühevolle Durchsicht der Arbeit und seine vielen konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Auch für die Hilfe bei der Gestaltung des Layouts möchte ich mich herzlichst bedanken.

Mein Dank gilt auch Heidi und Mike Russell für die Korrektur der englischen Zusammenfassung.

Auch möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden für die Unterstützung in allen Lebenslagen während der Studien- und Dissertationszeit bedanken. Insbesondere Manuel Nowak gebührt ein großes Dankeschön für die Geduld während der Anfertigung meiner Dissertation und die schönen Stunden neben der Doktorarbeit.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Dr. Peter Mittermeier mit Team und Familie für die nette Aufnahme in seine Praxis, die stets gewährten Freiräume und die flexible Arbeitszeitgestaltung, um meine Dissertation fertig stellen zu können. Auch danke ich der Kuh „Flosse“ von Rupert Kaindl für die mir zugefügte Knieverletzung, ohne die ich meine Dissertation nie in dieser kurzen Zeit fertiggestellt gehabt hätte.

Ein weiteres Dankeschön auch an meine Mitdoktorandinnen Christine Schinagel und Ulrike Pape für die Arbeitsteilung beim Ordner schleppen und Karteikarten durchsuchen.